



## INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

### I. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Acetato de abiraterona 250mg comprimidos
<b>Indicación específica:</b>	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa.
<b>Institución que lo solicita:</b>	EsSalud
<b>Número de casos anuales:</b>	No específica

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Acetato de abiraterona
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Acetato de abiraterona 250mg comprimidos
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Cuenta con 02 registros sanitarios
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Prednisona 5mg tableta

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa ¿Puede el tratamiento con abiraterona 250 mg comprimidos aumentar la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, disminuir los eventos adversos y mejorar la calidad de vida de estos pacientes?

<b>P</b>	Pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa
<b>I</b>	Acetato de abiraterona 250mg comprimidos
<b>C</b>	Prednisona
<b>O</b>	Sobrevivencia global Sobrevivencia libre de progresión Retraso del inicio de quimioterapia Eventos adversos Calidad de vida

#### b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

##### **Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso diciembre 2016.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso Diciembre 2016.

<sup>3</sup> Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta mayo del 2017

**Términos de Búsqueda**

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	(("abiraterone"[All Fields] OR "abiraterone acetate"[All Fields] OR "zytiga"[All Fields] OR "CB 7598"[All Fields]) AND ("hormone resistant"[All Fields] OR "hormone refractory"[All Fields] OR "castration refractory"[All Fields] OR "castration resistant"[All Fields] OR "castration"[All Fields]) AND ("Metastatic"[All Fields] OR "Metastatic tumor"[All Fields] OR "Metastasis"[All Fields] OR "Tumor cell migration"[All Fields] OR "Metastasis"[All Fields] OR "Tumour cell migration"[All Fields] OR "Metastatic tumour"[All Fields] OR "Neoplasm metastasis"[All Fields] OR "Metastases"[All Fields] OR "Metastasis"[All Fields]) AND ("Malignant tumor of the prostate"[All Fields] OR "Malignant prostatic tumor"[All Fields] OR "Cancer of the prostate"[All Fields] OR "Malignant tumour of the prostate"[All Fields] OR "Malignant prostatic tumour"[All Fields] OR "Prostatic neoplasm"[All Fields] OR "Prostate cancer"[All Fields])) OR ("Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND "Neoplasm Metastasis"[Mesh] AND "Castration"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] AND "Abiraterone Acetate"[Mesh]) resultado: 699 artículos (junio 2017)  Filtros: Meta-Analysis: 11 Systematic Reviews: 73 Randomized Controlled Trial: 33	<u>5 MET/RS</u> <u>4 ECAs</u>



**IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA**

El cáncer de próstata (glándula del aparato reproductor masculino que se encuentra por debajo de la vejiga y por delante del recto) suele producirse en hombres mayores y no debe confundirse con la hiperplasia prostática benigna, que consiste en el aumento del tamaño de la próstata debido al aumento del número de células, pero que no se disemina a otras partes del cuerpo y cuyos síntomas se asocian a una compresión de las estructuras adyacentes, como la uretra. Para evaluar la extensión del cáncer y el pronóstico del paciente se suele utilizar el sistema de estadificación TNM, que tiene en cuenta la combinación de T (tamaño del tumor e invasión de los tejidos cercanos), N (implicación de los ganglios linfáticos) y M (metástasis o difusión del cáncer a otros órganos del cuerpo). Conocer el estadio es fundamental para tomar la decisión correcta de tratamiento. Cuanto más alto es el estadio, pero es el pronóstico. La estadificación suele realizarse dos veces: después de una exploración clínica y radiológica, y después de una operación quirúrgica. Los diferentes estadios del cáncer de próstata son<sup>4</sup>:

Estadio	Definición
Estadio I	El tumor únicamente afecta a un lóbulo de la próstata (que tiene dos). Puede encontrarse de forma incidental por una biopsia posterior a la determinación de una alta concentración de PSA. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a ninguna otra parte del cuerpo.
Estadio II	El tumor se ha expandido al otro lóbulo y puede afectar a toda la próstata sin salir de la cápsula que la rodea. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a ninguna otra parte del cuerpo.
Estadio III	El tumor se ha extendido fuera de la próstata hasta las vesículas seminales. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos ni a ninguna otra parte del cuerpo, a excepción de las vesículas seminales.
Estadio IV	El tumor ha invadido las estructuras adyacentes, además de las vesículas seminales, por ejemplo: el recto, los músculos o la pared de la pelvis o, independientemente de la invasión de las estructuras adyacentes, se ha extendido a otras partes del cuerpo, incluyendo ganglios linfáticos y huesos.

Tratamiento de acuerdo a la extensión de la enfermedad<sup>5</sup>

- Estadio I y estadio II:
  - Cuando el cáncer es diagnosticado en un estadio muy temprano y se considera que los beneficios no justifican el riesgo del tratamiento, debe discutirse una estrategia de “espera cautelosa”.
  - En el resto de los casos la cirugía y la radioterapia son igualmente efectivas. Sin embargo sus efectos secundarios son diferentes, por lo tanto los riesgos y beneficios de cada una de estas estrategias debe discutirse con cada paciente. Adicionalmente se administrará terapia hormonal.
  - La terapia hormonal por si misma puede proponerse a pacientes ancianos y a pacientes que no pueden o no desean ser tratados con radioterapia o cirugía.
- Estadio III:
  - La radioterapia y la terapia hormonal adicional son el tratamiento establecido.
  - En algunos casos la cirugía es otra opción.
- Estadio IV:
  - La terapia hormonal es el tratamiento establecido.
  - La cirugía y la radioterapia también pueden ayudar a aliviar los síntomas relacionados al cáncer.

<sup>4</sup> European Society for Medical Oncology. Cáncer de próstata: una guía para pacientes - Basada en la Guía de Práctica Clínica de la ESMO – v.2014.1.

<sup>5</sup> European Society for Medical Oncology. Cáncer de próstata: una guía para pacientes - Basada en la Guía de Práctica Clínica de la ESMO – v.2014.1.



El cáncer de próstata es el cáncer más común entre los varones. Aproximadamente uno de cada diez hombres en Europa presentará cáncer de próstata en algún momento de su vida, aunque esta probabilidad es menor en la Europa mediterránea y en algunos países nórdicos. En 2006 unos 338 500 varones fueron diagnosticados con cáncer de próstata en Europa. Cada año se diagnostican 110 casos por cada 100 000 varones. En el 2008 en Europa se estimó que un total de 65 hombres por cada 100 000 fueron diagnosticados con cáncer de próstata, este número varía desde 18 en Grecia hasta 126 en Irlanda. Esta diferencia depende de la frecuencia del uso del despistaje para el cáncer de próstata en cada país.<sup>6</sup>

La Sociedad Americana contra el Cáncer<sup>7</sup> en su publicación “Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2015-2017” señala que el cáncer de próstata es el cáncer más común entre los hombres hispanos, y se esperaba que en el 2015 haya aproximadamente 13 000 casos nuevos. La tasa de incidencia entre los hispanos (112.1 por 100 000) es aproximadamente 9% menor que entre los blancos no hispanos (123.0), probablemente debido a las bajas tasas de pruebas de antígeno prostático específico (PSA) entre los hispanos. De 2003 a 2012, las tasas de incidencia de cáncer de próstata disminuyeron 4.7% al año entre los hombres hispanos y 3.5% al año entre los hombres blancos no hispanos. El aumento de la edad, la ascendencia africana, ciertas afecciones genéticas heredadas (por ejemplo el síndrome de Lynch), y los antecedentes familiares de la enfermedad son los únicos factores de riesgo bien establecidos en el caso de cáncer de próstata. La obesidad también puede estar asociada con un aumento del riesgo de una enfermedad agresiva.

Sobre la mortalidad indican que se esperaba en el 2015 ocurran aproximadamente 1 800 fallecimientos por cáncer de próstata entre los hombres hispanos, convirtiendo este cáncer en la cuarta causa principal de fallecimientos por cáncer. La mortalidad es ligeramente menor entre los hombres hispanos (17.8 por 100 000) que entre los blancos no hispanos (19.9). De 2003 a 2012, la tasa de mortalidad disminuyó un 3.0% anual entre los hombres hispanos y un 3.3% entre los hombres blancos no hispanos

De la distribución por etapas y sobrevida aproximadamente un 75% de los cánceres de próstata se descubren en una etapa localizada entre los hombres hispanos, en comparación con 79% en los hombres blancos no hispanos, de los cuales la tasa de sobrevida específica de la causa a los 5 años es aproximadamente 98% en ambos grupos. La tasa de sobrevida entre los diagnosticados en una etapa distante es de 32% en los hombres hispanos y 29% en los blancos no hispanos.

**Tabla 1. Probabilidades (%) de desarrollar un cáncer invasivo entre los hispanos/latinos durante ciertos grupos de edad por sexo, EE. UU., 2010-2012\***

		Del nacimiento a 49 años	De 50 a 59	De 60 a 69	70 años en adelante	Del nacimiento a la muerte
<b>Todos los tipos<sup>†</sup></b>	Hombres	2.6 (1 en 39)	4.6 (1 en 22)	11.3 (1 en 9)	32.8 (1 en 3)	38.8 (1 en 3)
	Mujeres	4.4 (1 en 23)	4.8 (1 en 21)	8.0 (1 en 13)	24.2 (1 en 4)	34.4 (1 en 3)
<b>Seno</b>	Mujeres	1.5 (1 en 68)	1.8 (1 en 55)	2.6 (1 en 38)	5.1 (1 en 20)	9.8 (1 en 10)
	Hombres	0.3 (1 en 386)	0.6 (1 en 175)	1.1 (1 en 87)	3.7 (1 en 27)	4.7 (1 en 21)
<b>Colon y recto</b>	Mujeres	0.2 (1 en 416)	0.5 (1 en 219)	0.8 (1 en 131)	3.1 (1 en 32)	4.1 (1 en 24)
	Hombres	0.1 (1 en 1,009)	0.4 (1 en 228)	0.7 (1 en 149)	1.4 (1 en 69)	2.2 (1 en 44)
<b>Hígado y conducto biliar intrahepático</b>	Mujeres	<0.1 (1 en 3,466)	0.1 (1 en 1,078)	0.2 (1 en 456)	0.8 (1 en 124)	1.0 (1 en 97)
	Hombres	0.1 (1 en 1,406)	0.3 (1 en 370)	0.9 (1 en 107)	4.6 (1 en 22)	4.8 (1 en 21)
<b>Pulmones y bronquios</b>	Mujeres	0.1 (1 en 1,208)	0.2 (1 en 421)	0.7 (1 en 143)	3.0 (1 en 33)	3.6 (1 en 28)
	Hombres	0.2 (1 en 443)	0.3 (1 en 383)	0.5 (1 en 191)	1.8 (1 en 54)	2.4 (1 en 42)
<b>Linfoma no Hodgkin</b>	Mujeres	0.2 (1 en 604)	0.2 (1 en 488)	0.4 (1 en 254)	1.4 (1 en 69)	2.0 (1 en 50)
	Hombres	0.2 (1 en 574)	1.4 (1 en 73)	4.7 (1 en 21)	9.9 (1 en 10)	13.0 (1 en 8)
<b>Estómago</b>	Hombres	0.1 (1 en 1,099)	0.2 (1 en 644)	0.3 (1 en 294)	1.5 (1 en 68)	1.7 (1 en 59)
	Mujeres	0.1 (1 en 1,117)	0.1 (1 en 923)	0.2 (1 en 471)	0.9 (1 en 108)	1.2 (1 en 83)
<b>Tiroides</b>	Hombres	0.1 (1 en 886)	0.1 (1 en 1,100)	0.1 (1 en 787)	0.2 (1 en 482)	0.5 (1 en 210)
	Mujeres	0.7 (1 en 154)	0.3 (1 en 304)	0.3 (1 en 315)	0.5 (1 en 211)	1.7 (1 en 60)
<b>Cuello uterino</b>	Mujeres	0.3 (1 en 324)	0.2 (1 en 639)	0.2 (1 en 619)	0.3 (1 en 298)	0.9 (1 en 111)

\*Para aquellas personas sin cáncer al inicio de cada intervalo de edades. †Excluye cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel y carcinomas in situ, excepto de la vejiga urinaria.

Fuente: DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Versión 6.7.3. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, 2015. <http://surveillance.cancer.gov/devcan/>.

American Cancer Society Inc., Investigaciones de Vigilancia, 2015

<sup>6</sup> European Society for Medical Oncology. Cáncer de próstata: una guía para pacientes - Basada en la Guía de Práctica Clínica de la ESMO – v.2014.1.

<sup>7</sup> American Cancer Society. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos de 2015-2017. Atlanta: American Cancer Society; 2015.



F Navio y W Fajardo<sup>8</sup> señalan que aunque es poco común que el cáncer de próstata afecte a hombres menores de 40 años, la probabilidad de padecer cáncer de próstata se incrementa rápidamente después de los 50 años. El cáncer de próstata es más común en Norteamérica y en la región noroeste de Europa y Australia. Es menos común en Asia, África, Centroamérica y Sudamérica. En Lima Metropolitana entre 1994-1997 la incidencia fue 18.08 x 100 000 habitantes/año y la mortalidad 9.9 x 100 000 habitantes/año. Según datos del Instituto nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre el 2006-2010, el 21% fueron estadio I-II; 42% estadio III, y 37% avanzados (metastásico). Respecto a casos nuevos de cáncer con incidencias registrados en el INEN, periodo: 2000-2014, en hombres ocupa el primer lugar. En Latinoamérica este cáncer ocupa el tercer lugar de las causas de muerte. El costo promedio del tratamiento de pacientes tratados en el INEN, por cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical con fines curativos fue: S/ 5 357; si esta localmente avanzado, el costo por año fue: S/ 10 300, y si es enfermedad avanzada: S/ 31 000 a S/ 34 000. Los costos aumentan considerablemente si el paciente tiene que recibir quimioterapia o tratamiento del dolor.

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas<sup>9</sup> señala que los casos nuevos de cáncer de próstata registrados en el Instituto durante el periodo 2006-2015 fue el siguiente:

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
474	535	509	509	507	490	605	575	632	692

## V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

### FARMACOLOGÍA

#### a. FARMACODINAMIA<sup>10</sup>

El acetato de abiraterona se convierte in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por 17 $\alpha$ -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía).

#### b. FARMACOCINÉTICA<sup>11</sup>

**Absorción.** Tras la administración oral de acetato de abiraterona en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona.

<sup>8</sup> F Navio y W Fajardo. Comparación entre tacto rectal y antígeno prostático específico, con biopsia en cáncer de próstata, Hospital Dos de Mayo: 2007-2016. Revista Médica Carriónica 2017; 4 (1):83

<sup>9</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2006-2015 (ambos sexos). [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2017]. URL disponible en: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos\\_estadisticos/17042017\\_Casos\\_Nuevos\\_de\\_C%C3%A1ncer\\_%20en\\_el\\_INEN\\_del\\_2006\\_al\\_2015.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/17042017_Casos_Nuevos_de_C%C3%A1ncer_%20en_el_INEN_del_2006_al_2015.pdf)

<sup>10</sup> European Medicines Agency (EMA). Acetato de abiraterona (ZYTIGA®) [En línea]. [Fecha de consulta: mayo 2017]. URL disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)

<sup>11</sup> European Medicines Agency (EMA). Acetato de abiraterona (ZYTIGA®) [En línea]. [Fecha de consulta: mayo 2017]. URL disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)



**Distribución.** La unión a proteínas plasmáticas de <sup>14</sup>C-abiraterona en el plasma humano es de 99.8%. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5630 l, lo que indica que la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

**Biotransformación.** Tras la administración oral de acetato de <sup>14</sup>C-abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, 2 metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

**Eliminación.** La semivida media de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg de acetato de <sup>14</sup>C-abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### **Best Practice:**<sup>12</sup>

- Best Practice indica que para el tratamiento de la enfermedad metastásica, la quimioterapia con docetaxel sigue siendo el estándar actual de atención para los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son sintomáticos, que experimentaron progresión después de la quimioterapia inicial con régimen basado en docetaxel, se ha demostrado que el satraplatino oral (quimioterapia basado en platino) retrasa la progresión de la enfermedad y el dolor.
- Para los pacientes que no son candidatos para la terapia basada en docetaxel (por ejemplo, aquellos que tienen contraindicaciones para docetaxel), se puede usar agentes alternativos como mitoxantrona, abiraterona o enzalutamida. Los datos sugieren un beneficio de enzalutamida en la pre-quimioterapia en el escenario de la enfermedad metastásica resistente a castración. La interrogante sigue siendo como encontrar la mejor manera de secuenciar estos nuevos fármacos; y el estudio en curso de la Alianza de Ensayos Clínicos en Oncología está investigando la combinación de abiraterona y enzalutamida en un esfuerzo para maximizar el beneficio de la sobrevida.
- Los regímenes preferidos que son adecuados para la no respuesta a la quimioterapia incluyen abiraterona, mitoxantrona o cabazitaxel.

#### **Uptodate**<sup>13</sup>:

Uptodate sobre el cáncer de próstata resistente a la castración señala que la terapia de privación de andrógenos ya sea solo o en combinación con quimioterapia, es por lo general el tratamiento inicial para los hombres con cáncer de próstata metastásico. El enfoque estándar para la terapia de privación de andrógenos incluye orquiectomía bilateral u orquiectomía médica utilizando un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, que se puede administrar sola o en combinación con un antiandrógeno.

A pesar de las tasas de respuesta inicial de 80% a 90%, casi todos los hombres eventualmente desarrollan enfermedad progresiva después de la terapia de privación de

<sup>12</sup> Wallace T. Anscher M. Prostate Cancer. BestPractice [Internet]. Actualizado Febrero 23, 2017. [Consultado mayo del 2017]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

<sup>13</sup> Dawson N. Ryan C. Castration-resistant prostate cancer: Treatments targeting the androgen pathway UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>.



andrógenos; esto se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración. La investigación contemporánea en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración ha llevado al desarrollo de múltiples agentes que mejoran la sobrevida global en ensayos clínicos de fase III

Therapies for castration-resistant prostate cancer (CRPC)

Approach	Indications	Route, schedule	Steroids	Symptoms, disease burden	Contraindications	PSA response to treatment	Median overall survival benefit
Abiraterone	Metastatic CRPC	Oral, daily	Required	–	Severe liver dysfunction; hypokalemia; heart failure	Yes	Post docetaxel: 4.6 months <sup>[1]</sup> Chemotherapy naïve: 4.4 months <sup>[2]</sup>
Enzalutamide	Metastatic CRPC	Oral, daily	Not required	–	Seizures	Yes	4.8 months <sup>[3]</sup>
Sipuleucel-T	Pre or post docetaxel	IV, every 2 weeks: x 3 doses	Possibly contraindicated	Asymptomatic or minimally symptomatic	Steroids; narcotics for cancer-related pain; GM-CSF; liver metastases	No	4.1 months <sup>[4]</sup>
Docetaxel	Metastatic CRPC <sup>a</sup>	IV, every 3 weeks	Required	–	Moderate liver dysfunction; cytopenias	Yes	2.5 months <sup>[5]</sup>
Cabazitaxel	Post docetaxel	IV, every 3 weeks	Required	–	Moderate liver dysfunction; cytopenias	Yes	2.4 months <sup>[6]</sup>
Radium-223	Symptomatic bone metastases with no known visceral metastases	IV, every 4 weeks	Not required	Symptomatic bone metastases	Visceral metastases	Not reported	3.6 months <sup>[7]</sup>

PSA: prostate-specific antigen; IV: intravenously; GM-CSF: granulocyte macrophage colony-stimulating factor.

<sup>a</sup> Docetaxel is also indicated for castration sensitive in combination with androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer.

La actividad de abiraterona se estableció en dos ensayos clínicos de fase III en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. La primera en pacientes que habían recibido antes docetaxel y el otro en pacientes sin quimioterapia previa.

Pacientes sin quimioterapia previa

Abiraterona también retrasa la progresión de la enfermedad y prolonga la sobrevida global en los hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración que no han recibido quimioterapia.

En un ensayo de fase III, 1 088 hombres con cáncer de próstata metastásico asintomáticos o levemente sintomáticos resistentes a la castración fueron asignados aleatoriamente a abiraterona más prednisona o placebo más prednisona. Los pacientes no podían haber recibido quimioterapia previa. Los criterios de valoración co-primarios del estudio fueron la sobrevida libre de progresión radiográfica evaluada por una revisión independiente y la sobrevida global.

- El análisis de sobrevida global se llevó a cabo en un seguimiento medio de 49 meses. La sobrevida global se incrementa con abiraterona más prednisona en comparación con placebo más prednisona (mediana 34.7 frente a 30.3 meses, HR 0.81 IC95% 0.70-0.93). El análisis de la sobrevida global se complicó por el uso subsiguiente de abiraterona en el 44% de los pacientes asignados a placebo y por el uso de otra terapia activa adicional después de la participación en el protocolo.
- En el tercer análisis intermedio previsto, la sobrevida libre de progresión radiográfica se incrementó significativamente con abiraterona más prednisona en comparación con placebo más prednisona (mediana 16.5 frente a 8.2 meses, HR 0.52 IC95% 0.45-0.61)
- Las variables secundarias también demostraron una superioridad estadísticamente significativa de abiraterona más prednisona en comparación con placebo más prednisona, incluye el tiempo de inicio de la quimioterapia citotóxica, el consumo de opiáceos para el dolor relacionado con el cáncer, la progresión del PSA y disminución del estado de rendimiento. El dolor y la progresión del deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud también se retrasaron significativamente con abiraterona.



## Dynamed<sup>14</sup>

Tratamiento hormonal del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración:

### Retiro del anti-andrógeno

- los hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que previamente reciben bloqueo máximo de andrógenos, deben dejar la terapia anti- andrógeno una vez que se documente la progresión del antígeno prostático específico (PSA).

### Abiraterona

- La adición de abiraterona a la prednisona puede mejorar la sobrevida global (en aproximadamente 4 meses) y puede retrasar el deterioro de la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin quimioterapia previa.
  - Basado en un ensayo aleatorizado que no indica la ocultación de la asignación y finalización temprana del estudio.
  - 1 088 pacientes (mediana de 71 años) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin quimioterapia previa asignados al azar a abiraterona 1 000 mg por vía oral una vez al día frente a placebo
  - Todos los pacientes recibieron prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día.
  - El estudio no se cegó después del análisis intermedio planificado cuando ocurrieron 333 muertes (43% de muertes esperados) debido a la mejora de la eficacia y seguridad asociada con abiraterona sin alcanzar el nivel de significancia debido a la regla de detención temprana pre-especificado
  - Mediana de seguimiento de 22 meses
  - Comparación de abiraterona frente a placebo
    - Mediana de sobrevida global aún no alcanzó frente a 27.2 meses ( $p=0.001$ , pero no cruzo el límite especificado de antemano para la significancia de  $p\leq 0.001$ )
    - Mediana de la sobrevida libre de progresión radiográfica 16.5 meses frente a 8.3 meses ( $p<0.001$ )
    - La mediana del tiempo a la quimioterapia citotóxica 25.2 meses frente a 16.8 meses ( $p<0.001$ )
    - Mediana del tiempo para el uso de opiáceos para el dolor relacionado con el cáncer, aún no ha alcanzado vs 23.7 meses ( $p<0.001$ )
    - La mediana del tiempo hasta la progresión de PSA de 11.1 meses frente a 5.6 meses ( $p<0.001$ )
  - Comparación de abiraterona frente a placebo en un seguimiento medio de 22.2 meses
    - Mediana del tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud 12.7 meses vs 8.3 meses ( $p=0.003$ )
    - La mediana del tiempo hasta la progresión de la intensidad media del dolor 26.7 meses frente 18.4 meses ( $p=0.049$ )
    - La mediana del tiempo hasta la progresión de la interferencia del dolor con las actividades diarias 10.3 meses vs 7.4 meses ( $p=0.005$ )
    - La mediana del tiempo hasta la progresión del peor dolor es de 26.7 meses frente a 19.4 meses (no significativo)
  - Comparación de abiraterona frente a placebo en un seguimiento medio de 49.2 meses (final del seguimiento)
    - La duración media del tratamiento es de 13.8 meses frente a 8.3 meses (sin valor p informado)
    - Mediana de sobrevida global de 34.7 meses frente a 30.3 meses ( $p=0.0033$ , cruza el límite pre-especificado para la significación de  $p=0.038$ )
    - Mediana de tiempo hasta el consumo de opiáceos para el cáncer de próstata relacionados con el dolor, de 33.4 meses frente a 23.4 meses ( $p<0.001$ )
- La adición de abiraterona a la prednisona puede mejorar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión en pacientes  $\geq 75$  años de edad.

<sup>14</sup> Management of castration-resistant metastatic prostate cancer. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.





- Basado en el análisis post hoc del ensayo COU-AA-302
- Se analizaron 350 pacientes  $\geq$  de 75 años de edad y 738  $<$  75 años de edad
- La mediana de sobrevida global que compara abiraterona-prednisona versus prednisona sola:
  - En pacientes  $\geq$  75 años de edad de 28,6 meses frente a 25,6 meses ( $p = 0,027$ )
  - En pacientes  $<$ 75 años de edad de 35,3 meses frente a 30,9 meses ( $p = 0,084$ )
- Mediana de la sobrevida libre de progresión radiográfica con abiraterona-prednisona versus prednisona sola
  - en pacientes  $\geq$  75 años de edad de 14,9 meses frente a 8,3 meses ( $p = 0,0009$ )
  - en pacientes  $<$ 75 años de edad de 16,6 meses frente a 8,3 meses ( $p < 0,0001$ )

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### INTERNACIONALES

#### EUROPA (2016)<sup>15</sup>

Asociación Europea de Urología (EAU) en su guía de práctica clínica para el cáncer de próstata hace las siguientes recomendaciones para el manejo de los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración:

- Asegurarse que los niveles de testosterona se confirmen como  $<50$  ng/ml, antes de diagnosticar cáncer de próstata metastásico resistente a castración (Grado A)
- No tratar a los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración no metastásico fuera de un ensayo clínico. (Grado A)
- Aconsejar, manejar y tratar a los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración en un equipo multidisciplinario. (Grado A)
- En hombres tratados con bloqueo máximo de andrógenos, detener la terapia anti-androgénica una vez que se haya documentado la progresión del PSA. (Grado A)
- Tratar a los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración con agentes prolongadores de la vida. Basar la elección del tratamiento de primera línea según el estado de rendimiento, síntomas, comorbilidades y extensión de la enfermedad (estos medicamentos según orden alfabético pueden ser: abiraterona, docetaxel, enzalutamida, radium 223, sipuleucel-T). (Grado A)
- Ofrecer a los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, que son candidatos para la terapia citotóxica docetaxel con  $75$  mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. (Grado A)
- En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración y con progresión después de la quimioterapia con docetaxel, ofrecer otras opciones de tratamiento que prolongan la vida, que incluyen cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida y radio 223 (<sup>223</sup>Ra). (Grado A)
- Ofrecer agentes protectores óseos a pacientes con metástasis esquelética para prevenir complicaciones óseas. Sin embargo, los beneficios deben ser equilibrados contra la toxicidad de estos agentes y la necrosis mandibular, en particular debe ser evitado. (Grado A)
- Ofrecer suplementos de calcio y vitamina D al prescribir denosumab o bifosfonatos. (Grado A)
- Tratar la metástasis ósea dolorosa con medidas paliativas como radioterapia de haz externo, radionúclidos y uso adecuado de analgésicos. (Grado B)
- En pacientes con compresión de la médula espinal, iniciar inmediatamente dosis altas de corticoides y evaluar la cirugía de la columna vertebral seguida de irradiación. Ofrecer radioterapia sola si la cirugía no es apropiada. (Grado A)

<sup>15</sup> Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al; European Association of Urology (EAU). Guidelines on prostate cancer. 2016



## REINO UNIDO (2014)<sup>16</sup>

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) en su guía clínica sobre Cáncer de Próstata: diagnóstico y tratamiento, recomienda sobre el cáncer de próstata metastásico recidivante con hormonas:

- Cuando los hombres con cáncer de próstata desarrollan evidencia bioquímica hormono-recidivante de la enfermedad, sus opciones de tratamiento deben ser discutidos por el equipo multidisciplinario de cáncer urológico con el fin de buscar la opinión de un oncólogo y/o especialista en cuidados paliativos, según el caso.
- Se recomienda docetaxel, dentro de sus indicaciones autorizadas, como una opción de tratamiento para los hombres con cáncer de próstata refractario a las hormonas sólo si su puntuación de la escala de rendimiento de Karnofsky es de 60% o más.
- Se recomienda detener el tratamiento con docetaxel cuando:
  - Termina el tratamiento planificado hasta 10 ciclos, o
  - Se producen efectos adversos graves, o
  - En presencia de progresión de la enfermedad evidenciado por criterios clínicos o de laboratorio, o mediante estudios de imagen.
- No se recomienda repetir ciclos de tratamiento con docetaxel si la enfermedad reaparece después de la finalización del curso previsto de la quimioterapia.
- Ofrecer un corticosteroides tal como dexametasona (0.5 mg al día) como terapia hormonal de tercera línea después de la terapia de andrógenos y la terapia antiandrógenos a los hombres con cáncer de próstata hormono recidivante.

## EEUU (2017)<sup>17</sup>

El National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en su guía de práctica clínica sobre cáncer de próstata, recomienda para los hombres con cáncer de próstata resistente a castración:

- Antiandrógeno de segunda generación
  - Enzalutamida (categoría 1; categoría 2A en tratamiento previo con abiraterona)
- Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos  
Abiraterona + prednisona (categoría 1, categoría 2<sup>a</sup> para el tratamiento inicial de una enfermedad con metástasis visceral o si se ha realizado previamente terapia con enzalutamida)

<sup>16</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. Clinical guideline 8 January 2014.

<sup>17</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. V.2.2017. Accessed at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#prostate](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#prostate) on mayo, 2017.

SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY FOR M1 CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER<sup>hh</sup>EUROPA (2016)<sup>18</sup>

La Sociedad Europea de Oncología Médica-ESMO en su guía de práctica sobre cáncer de próstata recomienda sobre el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración

- Abiraterona o enzalutamida se recomienda para los hombres asintomáticos o ligeramente sintomáticos con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin tratamiento con quimioterapia.
- Radium-223 se recomienda para hombres con cáncer de próstata metastásico predominante en hueso, resistente a castración, sintomático sin metástasis visceral.
- Docetaxel se recomienda para hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a castración.
- Sipuleucel-T es una opción en pacientes asintomáticos ligeramente sintomáticos con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia.

Se desconoce la secuencia o combinación óptima de estos agentes (abiraterona, enzalutamida, radio-223 (<sup>223</sup>Ra), docetaxel y Sipuleucel-T). En la práctica, las decisiones de secuenciación se tomarían en función de la distribución, alcance y ritmo de la enfermedad, comorbilidades, preferencias del paciente y disponibilidad de los fármacos.

## c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REINO UNIDO (2016)<sup>19</sup>

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su evaluación sobre abiraterona para tratar el cáncer de próstata metastásico que habían recaído a la terapia hormonal, antes de que se indique quimioterapia, señala:

Se recomienda abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona, en su autorización de comercialización, como una opción para tratar el cáncer de próstata metastásico recidivado con hormonas.

<sup>18</sup> European Society for Medical Oncology. Clinical practice guidelines. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology (supplement 5) v69-v77.2015

<sup>19</sup> National Institute for Health and Care Excellence NICE. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Technology appraisal guidance. Publish april 2016.



- Indicado en personas que no presentan síntomas o estos son leves, después de que la terapia de privación de andrógenos ha fallado, y antes de la quimioterapia.
- Solo cuando el fabricante proporcionara abiraterona según el acuerdo de acceso comercial con el NHS England

## NORUEGA (2016)<sup>20</sup>

El Instituto Noruego de Salud en su evaluación de tecnología sanitaria de cuatro medicamentos para pacientes con cáncer metastásico resistente a la castración encontraron los siguientes resultados:

- Los resultados para la eficacia clínica se basan en ocho ensayos controlados aleatorizados, presentados en 16 publicaciones. Los estudios incluyeron un total de 7 314 pacientes, en 20 países de Europa, América del Norte y Asia, con diagnóstico confirmado histológicamente o citológicamente de cáncer de próstata progresivo con metástasis de tejido blando o hueso.
- La evaluación clínica se basó en comparaciones directas para todos los grupos de pacientes (pacientes que han recibido o no han recibido quimioterapia), los cuatro fármacos probablemente aumentan ligeramente la supervivencia global media, en comparación con el tratamiento pasivo. La mediana de la supervivencia global se incrementó aproximadamente cuatro meses para todos los grupos de tratamiento:
  - HR 0.77 (IC95% 0.70-0.93) para abiraterona
  - HR 0.70 (IC95% 0.59-0.83) para cabazitaxel
  - HR 0.68 (IC95% 0.59-0.79) para enzalutamida
  - HR 0.65 (IC95% 0.48-0.87) para el radio-223 (<sup>223</sup>Ra)

Todos los fármacos probablemente aumentan ligeramente el periodo de supervivencia sin progresión (entre 1 o 5 meses) en comparación con el tratamiento pasivo (evidencia de calidad moderada):

- HR 0.56 (IC95% 0.44-0.70) para abiraterona
- HR 0.75 (IC95% 0.63-0.90) para cabazitaxel
- HR 0.22 (IC95% 0.16-0.30) para enzalutamida
- HR 0.64 (IC95% 0.54-0.77) para <sup>223</sup>Ra

Los fármacos probablemente mejoran ligeramente la calidad de vida (evidencia de calidad moderada), pero pueden causar eventos adversos más graves (abiraterona, cabazitaxel, <sup>223</sup>Ra) o puede haber poca o ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento (enzalutamida) (evidencia de calidad moderada o baja). El tiempo de seguimiento en los estudios varió de 12 a 49 meses.

- En el modelo de pacientes sin tratamiento previo con docetaxel, los coeficientes incrementales de costo-efectividad que reflejan la mínima disposición de pagar para que un tratamiento sea considerado potencialmente rentable, fue de NOK (Corona noruega) 984 163 (\$ 117 794.47) para abiraterona y NOK 971 465 (\$ 116 274.65) para enzalutamida.
- En el modelo de pacientes con tratamiento previo con docetaxel, las relaciones incrementales fueron NOK 993 004 (\$ 118 852.65) para <sup>223</sup>Ra; NOK 789 128 (\$ 94 450.73) para abiraterona; NOK 1 210 474 (\$ 144 881.63) para cabazitaxel y NOK 809 595 (\$ 96 900.43) para enzalutamida.
- Con una predisposición a pagar NOK 500 000 (\$59 845.00), para que se considere rentable para el uso entre pacientes sin tratamiento previo con docetaxel, los precios de la abiraterona y la enzalutamida tendrían que disminuir en aproximadamente 54% y 55% respectivamente. Para el uso en pacientes con tratamiento previo con docetaxel los tratamientos podrían considerarse rentables con reducción de precios de 47% para abiraterona, 46% para enzalutamida, 67% para <sup>223</sup>Ra y 37% para cabazitaxel.

<sup>20</sup> Sæterdal I, Desser A, Pike E, Hamidi V, Harboe I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Health technology assessment of the new drugs for patients with metastatic castration resistant prostate cancer. Report from Kunnskapssenteret 2016. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2016.



## ESCOCIA (2015)<sup>21</sup>

El panel de revisión independiente del Consorcio Escoces de Medicamentos (SMC) en su evaluación sobre el uso de acetato de abiraterona señala que el acetato de abiraterona está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que son asintomáticos o ligeramente sintomáticos después del fracaso de la terapia de privación androgénica en los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada. En un estudio de fase III, aleatorizado doble ciego, de hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin tratamiento con quimioterapia, el tratamiento con acetato de abiraterona en combinación con corticosteroides se asoció con una sobrevida sin progresión y sobrevida global estadísticamente significativa en comparación con placebo más corticosteroides. Esta recomendación tiene en cuenta los beneficios de un plan de acceso al paciente que mejoraría el costo-efectividad de acetato de abiraterona. Esta recomendación depende de la disponibilidad continua del sistema de acceso de pacientes en el Servicio Nacional de Salud (NHS) de Escocia o de un precio de la lista equivalente o inferior. Esta recomendación tiene en cuenta las opiniones de la reunión con la participación de pacientes y clínicos (PACE).

## CANADÁ (2013)<sup>22</sup>

El Comité de Revisión de Expertos (pERC) de la Revisora Pan-Canadiense de Medicamentos Oncológicas (pCORD) en su evaluación de pacientes asintomáticos o sintomáticos moderados con cáncer de próstata metastásico resistentes a castración después de fracasar la terapia de privación de andrógenos (no han recibido quimioterapia previa), recomienda financiar acetato de abiraterona para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sintomática o moderadamente sintomática después del fracaso de la terapia de privación de andrógenos, que generalmente incluyen un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), u orquiectomía, que no han recibido quimioterapia previa y que tienen ECOG 0 o 1. El comité hizo esta recomendación porque estaba convencido de que abiraterona más prednisona tiene un beneficio clínico neto en comparación con prednisona sola. Sin embargo, el precio presentado y el intervalo de estimación de las relaciones costo-efectividad incremental, abiraterona más prednisona no podría considerarse rentable en comparación con la prednisona sola.

## PERÚ (2016)<sup>23</sup>

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI en su Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria sobre seguridad y eficacia de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia, concluye:

- Se evaluó la evidencia científica disponible hasta abril del 2016 para el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, en pacientes sin quimioterapia previa.
- Existe un alto porcentaje de pacientes con cáncer de próstata metastásico cuya progresión es independiente de los niveles de testosterona (resistente a castración). De hecho, el cáncer de próstata metastásico resistente a castración representa una forma letal de esta enfermedad teniendo opciones limitadas de tratamiento y un tiempo medio de sobrevida menor a dos años. El peticionario farmacológico de Essalud cuanta en la actualidad con

<sup>21</sup> Scottish Medicines Consortium. Independent review panel. Abiraterone acetate 250 mg tablets. SMC No (873/13)

<sup>22</sup> Pan-Canadian Oncology Drug Review Final. Recommendation for Abiraterone Acetate (Zytiga) for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. pERC Meeting: September 19, 2013; Early Conversion: October 22, 2013

<sup>23</sup> ESSALUD. Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación-IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°031-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016 seguridad y eficacia de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa. URL disponible en:  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen\\_031\\_acetato\\_abirateron\\_prostata\\_pre\\_qx.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_031_acetato_abirateron_prostata_pre_qx.pdf)



docetaxel como alternativa de tratamiento quimioterapéutico que ha probado beneficio en la sobrevida global.

- Sin embargo, existen pacientes con dicha condición, que presentan síntomas leves o son asintomáticos, en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada o en quienes no tiene las condiciones para recibir quimioterapia. Por lo tanto, es necesario contar con alternativas distintas a la quimioterapia que demuestren también un beneficio similar a esta.
- El acetato de abiraterona en combinación con prednisona es un tratamiento alternativo a la quimioterapia también ha probado beneficio en la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión, el retraso de uso de quimioterapia, la calidad de vida y eventos adversos similares a los obtenidos con el tratamiento a base de prednisona sola.
- Debido a que el beneficio en sobrevida es relativamente modesto, inclusive sus rangos intercuartiles (RIQ) se superponen, y debido a que existen una mayor proporción de eventos 3-4 con acetato de abiraterona en comparación al tratamiento estándar, haciendo difícil estimar el beneficio neto entre la ganancia y el riesgo. Es por ello, en conjunto con el alto costo del tratamiento, que se recomienda complementar esta evaluación con un análisis de costo-efectividad.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba, por el periodo de dos años, el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, en pacientes sin quimioterapia previa. Entendiendo la necesidad de una evaluación de costo efectividad que permita complementar la decisión de este dictamen preliminar.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se encontraron 73 referencias, de las cuales tras la lectura de resúmenes fueron seleccionadas 05 meta-análisis y revisiones sistemáticas (Roviello G, 2015<sup>24</sup>; Zhou Z 2015<sup>25</sup>; Roviello G, 2016<sup>26</sup>, Corfield J, 2016<sup>27</sup> Loblaw D, 2013<sup>28</sup>), de las cuales se empleó los meta-análisis, al comprobar que incluía los ensayos clínicos de las otras revisiones.

#### **ROVIELLO G (2015)<sup>29</sup>**

Roviello G et al realizaron un Meta-análisis con el objetivo de evaluar y analizar los datos clínicos de los ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos anti androgénicos en pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) con cáncer de próstata metastásico resistente a castración.

El meta-análisis incluyó nueve estudios con 1970 casos en el grupo antiandrogénico y 1542 casos en el grupo control de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Hubo 5 estudios post-quimioterapia que incluyeron 1487 casos (917 en el brazo experimental y 570 en el brazo control) y 4 estudios pre-quimioterapia que incluyeron 2025 casos (1053 en el brazo experimental y 972 en el brazo control).

Criterios de inclusión: Participantes humanos ancianos con cáncer de próstata resistente a castración, con una intervención nueva antiandrogénica, presencia de un control para la comparación (placebo o no), resultados primarios de sobrevida expresados como razón de riesgo (HR), y los resultados secundarios como la sobrevida libre de progresión expresados como HR, tiempo para la progresión del antígeno prostático específico expresado como HR,

<sup>24</sup> Roviello, G., et al., Targeting Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer A meta-analysis of randomized trials. *Medicine* (2016) 95:43

<sup>25</sup> Zhou Z, Liu S., Zhang T., Xia J., Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. 2014. *Asian Pac J Cancer Prev* 15: 1313–1320

<sup>26</sup> Roviello, G., et al., Incidence and relative risk of adverse events of special interest in patients with castration resistant prostate cancer treated with CYP-17 inhibitors: A meta-analysis of published trials. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2016)

<sup>27</sup> Corfield J et al, Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2016; 118: Supplement 3, 8–13

<sup>28</sup> Loblaw DA, et al., Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review, *Clinical Oncology* (2013),

<sup>29</sup> Roviello, G., et al., Targeting Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer A meta-analysis of randomized trials. *Medicine* (2016) 95:43



tasa de respuesta del antígeno prostático específico expresada como riesgo relativo (RR) y efectos adversos mayores (cualquier evento adverso de grado 3-4) expresados como RR.

**Criterios de exclusión:** datos insuficientes para estimar los resultados, estudios en animales, tamaño de cada brazo menor a 10 participantes, presencia en el estudio de un solo brazo y estudios realizados antes del 2010.

Con respecto a la abiraterona, los datos se obtuvieron a partir de dos estudios COU-AA-301 Y COU-AA-302 y de un análisis de sub grupo Sun et al.

**Characteristics of the included studies.**

Trials	Treatment arms	Cases ≥75 years	Primary endpoints	Jadad score
AFFIRM	Enzalutamide vs placebo	199; 104	Overall survival	5
COU-AA-301	Abiraterone + prednisone vs placebo + prednisone	220; 111	Overall survival	5
COU-AA-302	Abiraterone + prednisone vs placebo + prednisone	185; 165	Radiographic progression-free survival and overall survival	5
ELM-PC 4	Orteronel + prednisone vs placebo + prednisone	453 <sup>‡</sup> ; 470 <sup>‡</sup>	Radiographic progression-free survival and overall survival	5
ELM-PC 5	Orteronel + prednisone vs placebo + prednisone	367 <sup>‡</sup> ; 194 <sup>‡</sup>	Overall survival	5
PREVAIL	Enzalutamide vs placebo	317; 292	Radiographic progression-free survival and overall survival	5
TERRAIN	Enzalutamide vs bicalutamide	54; 64	Progression-free survival	4
STRIVE	Enzalutamide vs bicalutamide	77; 97	Progression-free survival	4
Sun et al	Abiraterone + prednisone vs placebo	98 <sup>†</sup> ; 45 <sup>†</sup>	Time to PSA progression	5

PSA = prostatic antigen specific.

<sup>†</sup> Patients over 70 years old.

<sup>‡</sup> Patients over 65 years old.

Los resultados del meta-análisis señalan que el análisis combinado de los inhibidores de la síntesis de andrógenos reveló un aumento significativo de la supervivencia global (OS) con los agentes antiandrogénicos en comparación con placebo o placebo más prednisona (HR=0.74; IC95% 0.67-0.82 p<0.0001). La incidencia de cualquier efecto adverso de grado ≥ 3 fue solo moderadamente mayor con la terapia antiandrogénica en comparación con el grupo control (RR=1.03; IC95% 0.88-1.2 p=0.72).

**Data on overall survival, median treatment duration, and median follow-up of the included studies.**

Study	Median OS, mo	Median PFS, mo	Median treatment duration, mo	Median follow-up, mo
AFFIRM E vs PL	18.2 vs 13.3; HR: 0.61	9.9 vs 2.8; HR: 0.45	NR	14.4
COU-AA-301 AA + P vs PL + P	15.6 vs 9.3; HR: 0.64	6.6 vs 5.4; HR: 0.66	AA: 8; PL: 4	20.2
COU-AA-302 AA + P vs PL + PR	28.6 vs 25.6; HR: 0.71	14.9 vs 8.3	AA: 13.8; PL: 8.3	49.2
ELM-PC 4 O + P vs PL + P	29.4 vs 27.8; HR: 0.89	HR: 0.63; 13.8 vs 8.7; HR: 0.73	O: 10.1; PL: 8.9	20.7
ELM-PC 5 O + P vs PL + P	15.4 vs 13.1; HR: 0.82	8.3 vs 6.2; HR: 0.75	O: 6.2; PL: 5	10.7
PREVAIL E vs PL	32.4 vs 25.1; HR: 0.61	Not reached vs 3.7; HR: 0.17	E: 16.6; PL: 5	31
TERRAIN E vs BIC	NR	11.8 vs 5.1; HR: 0.55	E: 11.7; BIC: 5.8	E: 20; BIC: 16.7
STRIVE E vs BIC	NR	16.7 vs 5.6; HR: 0.27	E: 14.7; BIC: 8.4	NR
Sun et al AA + P vs PL + P	NR	NR	NR	12.9

A=abiraterone, BIC=bicalutamide, E=enzalutamide, HR=hazard ratio, mo=months, NR=not reported, OS=overall survival, P=prednisone, PFS=progression-free survival, PL=placebo.

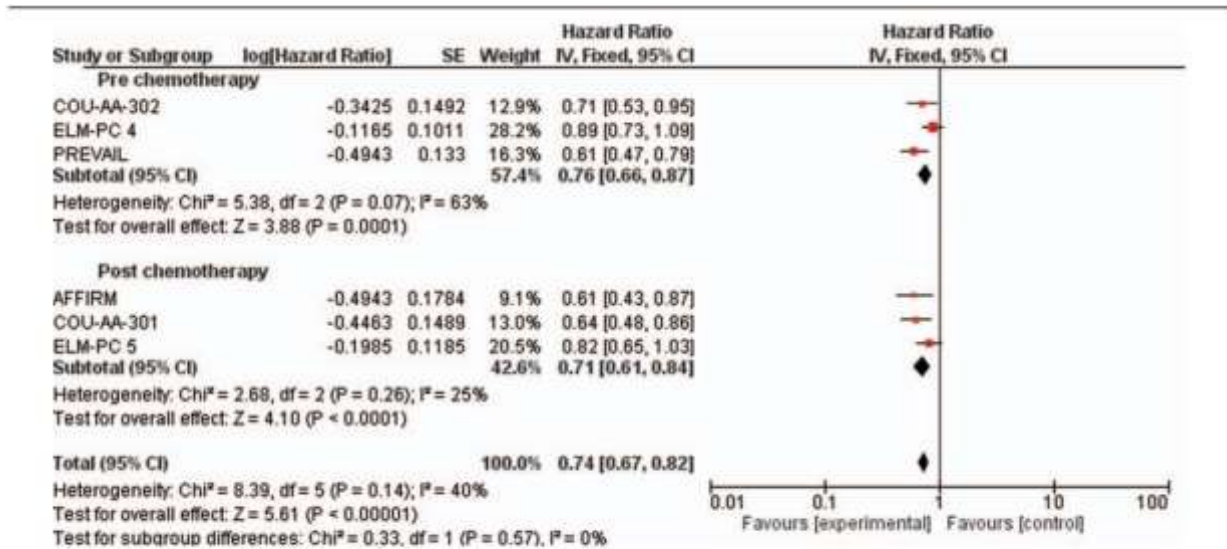


Figure 2. Forest plots of hazard ratios (HRs) for overall survival (OS) comparing new antiandrogenic therapies to control arm. The Chi-squared test showed moderate heterogeneity between the trials. The random effects model was used.

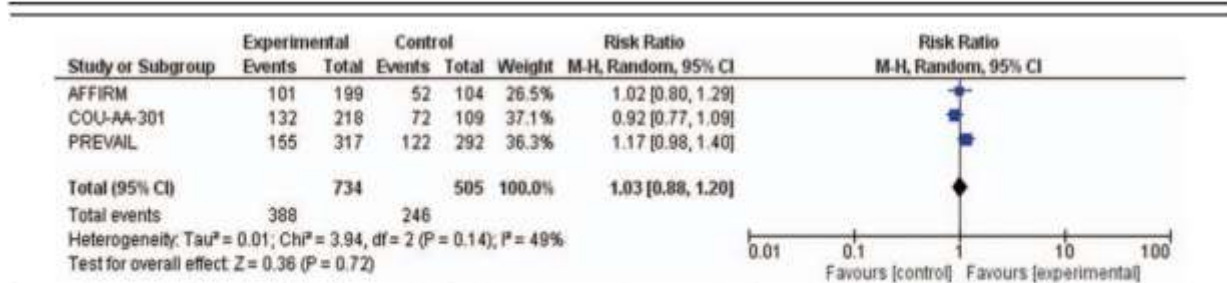


Figure 4. Forest plots of relative risk (RR) for any grade ≥3 adverse effect comparing new antiandrogenic therapies to control arm. The Chi-squared test showed moderate heterogeneity between the trials. The random effects model was used.

## ZHOU Z (2015)<sup>30</sup>

Zhou Z et al, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis con el objetivo de evaluar la eficacia y toxicidad de abiraterona para el cáncer de próstata metastásica resistente a castración, y también evaluar la calidad de la evidencia y recomendación de la evidencia con GRADE para facilitar la toma de decisiones.

**Criterios de inclusión:** se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Participantes: Hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración confirmado histológicamente o citológicamente.
- Intervención o comparación:
  - Abiraterona para cáncer de próstata metastásico resistente a castración
  - Abiraterona más prednisona versus placebo más prednisona para cáncer de próstata metastásico resistente a castración
  - Independientemente de quimioterapia previa o sin quimioterapia
- Resultados:
  - Sobrevida global
  - Sobrevida libre de progresión radiológica
  - Tiempo de progresión PSA
  - Tasa de respuesta PSA
  - Tasa de respuesta objetiva por RECIST
  - Eventos adversos
- Diseño del estudio:
  - Ensayos clínicos aleatorizados
  - Ensayos en fase I, II y III

<sup>30</sup> Zhou Z, Liu S., Zhang T., Xia J., Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. 2014. Asian Pac J Cancer Prev 15: 1313–1320



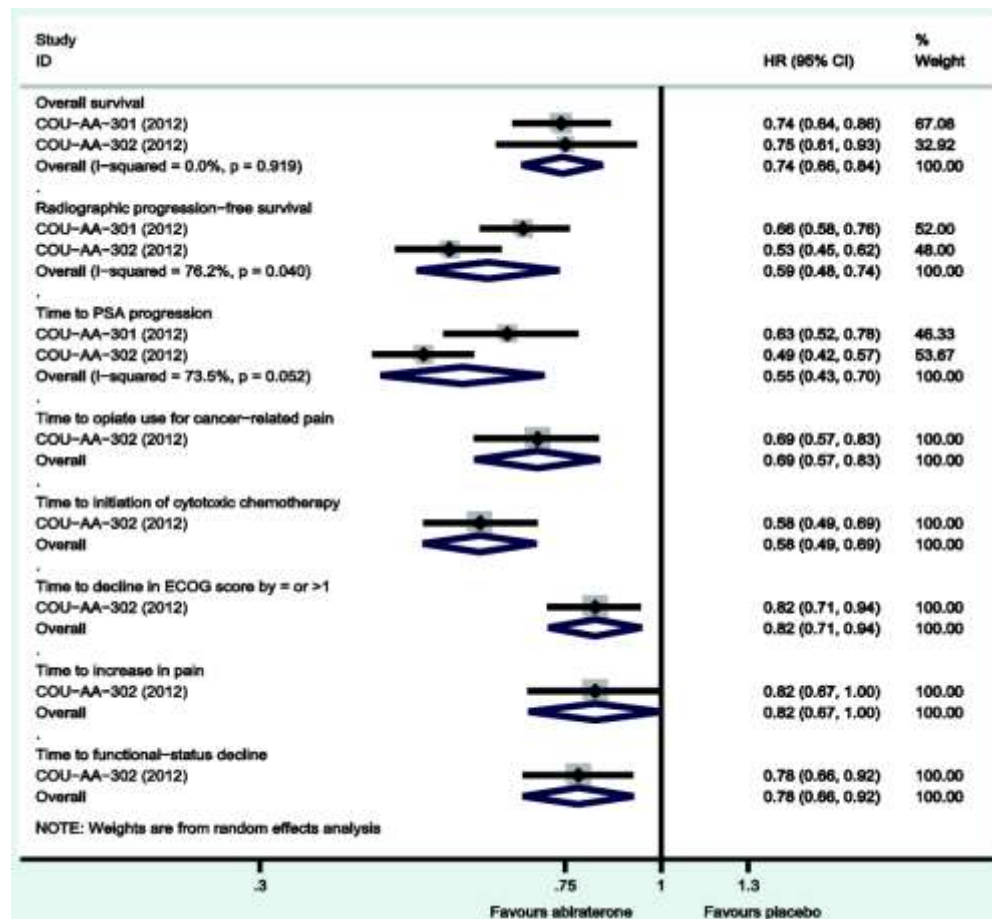
### Criterios de exclusión:

- La información importante no estaba disponible para extraer los datos.
- Para los artículos publicados repetidos o el mismo estudio cuenta con publicación múltiple en diferentes tiempos de seguimiento, se eligió el artículo con la metodología más estricta y los datos más completos.
- Investigación no original, tal como revisión, carta, etc.

Se realizó búsqueda de literatura hasta julio del 2013, se registraron 200 artículos de los cuales después de una selección del estudio, características basales y la calidad de la evaluación se incluyeron 2 artículos en la revisión sistemática (COU-AA-301 y COU-AA-302).

**Sobrevida global:** dos ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 2283 pacientes fueron incluidos en la meta-análisis para evaluar la supervivencia global de abiraterona más prednisona versus placebo más prednisona. El resultado mostró que la supervivencia global mejoró significativamente con abiraterona más prednisona (HR=0.74 IC95% 0.66-0.84).

**Sobrevida libre de progresión radiográfica:** se incluyeron 2283 pacientes de dos ensayos clínicos aleatorizados en el meta-análisis, que demostraron que abiraterona mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión radiográfica en comparación con placebo (HR-0.59, IC95% 0.48-0.74)



## b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

### RYAN C (2013)<sup>31</sup>

Ryan C et al realizaron un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, para evaluar los efectos de abiraterona más prednisona en la supervivencia libre de progresión radiográfica, supervivencia global, aumento del dolor y las medidas clínicamente relevantes de progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que no habían recibido

<sup>31</sup> Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; the COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print]



quimioterapia y en los que los síntomas clínicamente significativos relacionados con el cáncer no se habían desarrollado.

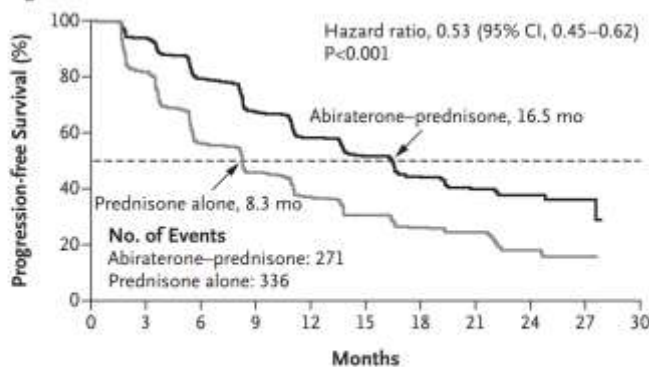
**Criterios de Inclusión:** pacientes con una edad de 18 años o más, metastásicos, adenocarcinoma prostático confirmado histológica o citológicamente, progresión del antígeno prostático específico (PSA) de acuerdo a los criterios del Prostate Cancer Working Group o evidencia radiográfica de la progresión en los tejidos blandos o hueso con o sin aumento del PSA, privación androgénica, testosterona sérica  $\leq 50\text{ng/dl}$ ; ECOG 0 o 1 (asintomática o restringido en actividades extenuantes pero ambulatoria), valores hematológicos y de laboratorio que cumplen criterios predefinidos) y pacientes que requieren un tratamiento previo con un antiandrógeno.

**Criterios de Exclusión:** pacientes con metástasis viscerales o pacientes que habían recibido tratamiento previo de más de 7 días de ketoconazol.

De abril del 2009 a junio de 2010, se asignó aleatoriamente 1088 pacientes para recibir tratamiento con abiraterona más prednisona (n=546) y placebo más prednisona (n=542).

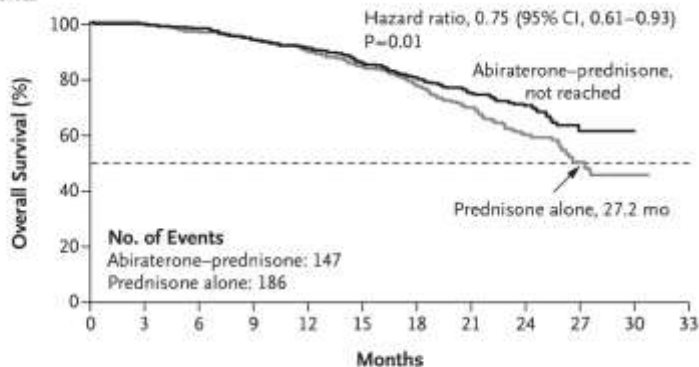
El estudio no fue cegado después de una análisis intermedio planificado que se realizó después de que se produjera el 43% de muertes esperadas. La mediana de sobrevida libre de progresión radiográfica fue de 16.5 meses con abiraterona más prednisona y 8.3 meses con prednisona sola HR 0.53 IC95% 0.45-0.62,  $P<0.001$ . Durante un periodo medio de seguimiento de 22.2 meses, la sobrevida global mejoro con abiraterona más prednisona (mediana no alcanzada, frente a 27,2 meses de prednisona sola,  $P=0,01$ ; RR=0,75; CI95% de 0,61 a 0,93). La combinación de abiraterona y prednisona demostró superioridad sobre la prednisona sola con respecto al tiempo de la iniciación de la quimioterapia citotóxica, el uso de opiáceos para el dolor relacionado con el cáncer, progresión del antígeno específico de la próstata y disminución del estatus funcional. Los eventos adversos de grado 3 o 4 de tipo mineralocorticoide y las alteraciones en las pruebas de función hepática fueron más frecuentes con abiraterona-prednisona.

**A Radiographic Progression-free Survival**



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Abiraterone-prednisone	546	485	389	311	240	195	155	85	38	9	0
Prednisone alone	542	406	244	177	133	100	80	37	14	1	0

**B Overall Survival**



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Abiraterone-prednisone	546	538	524	503	482	452	412	258	120	27	0	0
Prednisone alone	542	534	509	493	465	437	387	237	106	25	2	0



**RATHKOPF D (2014)<sup>32</sup>**

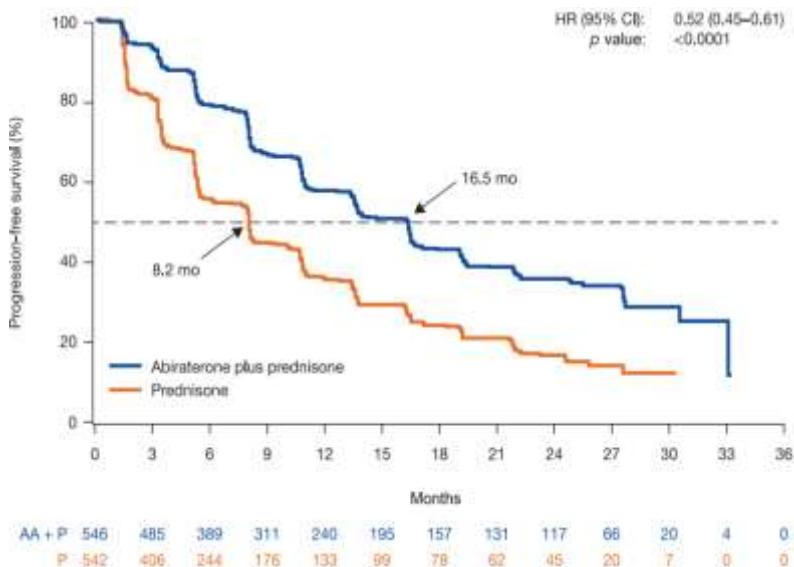
Rathkopf D et al, realizaron un análisis actualizado de la eficacia y seguridad a un periodo largo, a partir del estudio de fase 3 COU-AA-302 que investiga el uso de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previo, publicado por Ryan CJ<sup>33</sup>.

La duración de seguimiento de la sobrevida global por intención de tratar fue de 27,1 meses, en el momento del análisis el tratamiento estaba en curso para el 23% de los pacientes del grupo abiraterona y el 11% de los pacientes del grupo prednisona, mientras que la interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos eran bajas en ambos grupos de tratamiento (8% vs 6% respectivamente).

La resultados de la sobrevida libre de progresión radiográfica señalan que fue estadísticamente significativa con el tratamiento de abiraterona versus prednisona (mediana: 16.5 vs 8.2 meses; HR 0.52 [IC95% 0.45-0.61] p<0.0001).

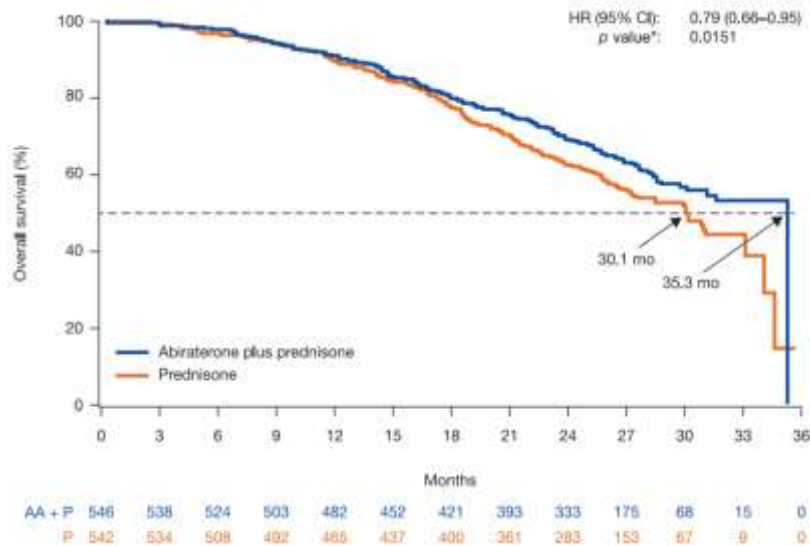
Abiraterona mejoró la sobrevida global (mediana: 35.3 frente a 30.1 meses, HR: 0.79 [IC95% 0.66-0.95], p=0.0151) pero no alcanzó el límite de eficacia estadística pre-especificado (nivel  $\alpha$ : 0,0035).

Un análisis multivariado post-hoc para la sobrevida global utilizando factores pronósticos conocidos apoyó los resultados primarios (HR: 0.74 [IC95%, 0.61-0.89], p=0,0017), y todos los resultados clínicos secundarios clínicamente relevantes y los resultados informados por el paciente mejoraron. Si bien la naturaleza post hoc del análisis de seguridad a largo plazo es una limitación, el perfil de seguridad con mayor exposición al tratamiento fue consistente con los informes previos.



<sup>32</sup> Rathkopf D et al, Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). EURURO-5570; No. of Pages 11. 2014

<sup>33</sup> Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; the COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print]



### RYAN CJ (2015)

Ryan CJ et al, realizaron un análisis del estudio COU-AA-302 publicado por Ryan CJ<sup>34</sup> a una mediana de seguimiento de 49.2 meses (Rango intercuartilico [IQR] 47.0-51.8), se observó:

- 741 (96%) de los 773 eventos de muerte pre-especificados para el análisis final: 354 (65%) de 546 pacientes en el grupo de acetato de abiraterona y 387 (71%) de 542 en el grupo de placebo.
- 238 (44%) pacientes que recibieron inicialmente prednisona sola posteriormente recibieron acetato de abiraterona más prednisona como cruce por protocolo (93 pacientes) o como tratamiento posterior (145 pacientes).
- En general, 365 (67%) pacientes en el grupo de acetato de abiraterona y 435 (80%) en el grupo de placebo recibieron tratamiento subsiguiente con uno o más agentes aprobados.
- La sobrevida global media fue significativamente mayor en el grupo de acetato de abiraterona que en el grupo placebo (34.7 meses [IC95% 32.7-36.8] vs 30.3 meses [28.7-33.3]; HR 0,81 [IC95% 0.70-0.93]; p=0,0033).
- Los eventos adversos de grado 3-4 más comunes de especial interés fueron los trastornos cardíacos (41 [8%] de 542 pacientes en el grupo de acetato de abiraterona vs 20 [4%] de 540 pacientes en el grupo placebo), aumento de la alanina aminotransferasa (32 [6%] frente a 4 [<1%]), y la hipertensión (25 [5%] frente a 17 [3%]).

<sup>34</sup> Ryan CJ et al; Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet. January 16 2015

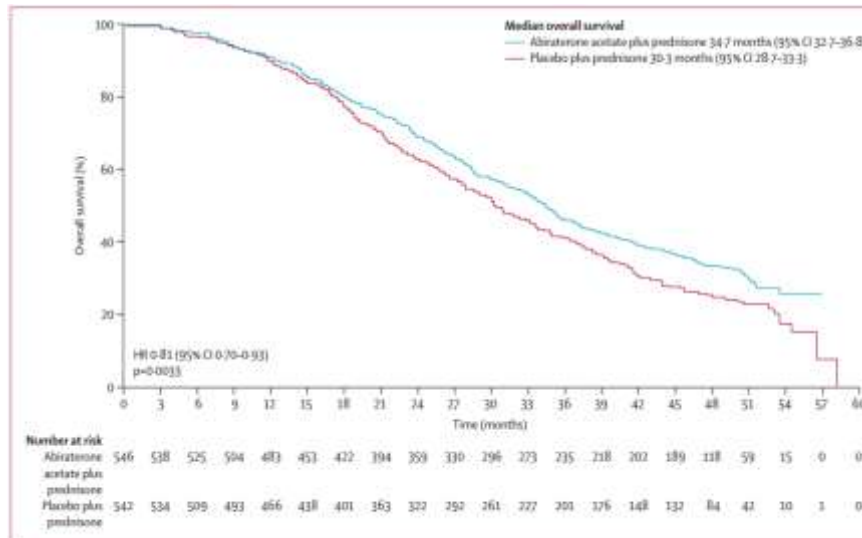


Figure 2: Kaplan-Meier curve of overall survival. Efficacy analyses were done in the intention-to-treat populations (i.e., all patients assigned to abiraterone acetate or placebo), irrespective of subsequent crossover.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### a. SUMARIOS

#### Dynamed<sup>35</sup>

- La abiraterona se asocia con un mayor riesgo de episodios cardiacos e hipertensión.
  - Basado en una revisión sistemática de ensayos clínicos que no indican la ocultación de la asignación.
  - Revisión sistemática de 6 ensayos clínicos aleatorizados que evalúan agentes hormonales nuevos con o sin prednisona en 6 735 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.
  - 2 ensayos compararon abiraterona más prednisona versus placebo más prednisona (COU-AA-301 Y COU-AA-302)
  - Los eventos cardiacos incluyen arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y enfermedad isquémica del corazón.
  - En la comparación de abiraterona más prednisona versus placebo más prednisona, la abiraterona se asoció con:
    - Aumento del riesgo de eventos cardiacos (RR 1.31 IC95% 1.03-1.66) en un estudio con 1 082 pacientes.
    - Aumento del riesgo de hipertensión (RR 1.74 IC95% 1.34-2.25) en un estudio con 1 082 pacientes.
    - Aumento no significativo de eventos cardiacos e hipertensión en un estudio con 1 185 pacientes.

### b. META-ANÁLISIS – REVISIONES SISTEMÁTICAS

#### ROVIELLO G (2016)<sup>36</sup>

Roviello G et al realizaron un Meta-análisis con el objetivo de evaluar la incidencia y el riesgo relativo de eventos adversos de especial interés en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración tratados con inhibidores de CYP-17. Los criterios de búsqueda se limitaron a artículos publicados en idioma inglés y que incluían ensayos clínicos controlados

<sup>35</sup> Management of castration-resistant metastatic prostate cancer. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>36</sup> Roviello, G., et al., Incidence and relative risk of adverse events of special interest in patients with castration resistant prostate cancer treated with CYP-17 inhibitors: A meta-analysis of published trials. Crit Rev Oncol/Hematol (2016)

aleatorizados de fase III o fase II en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración; se analizaron las publicaciones en bases de datos hasta el 1 de julio del 2015.

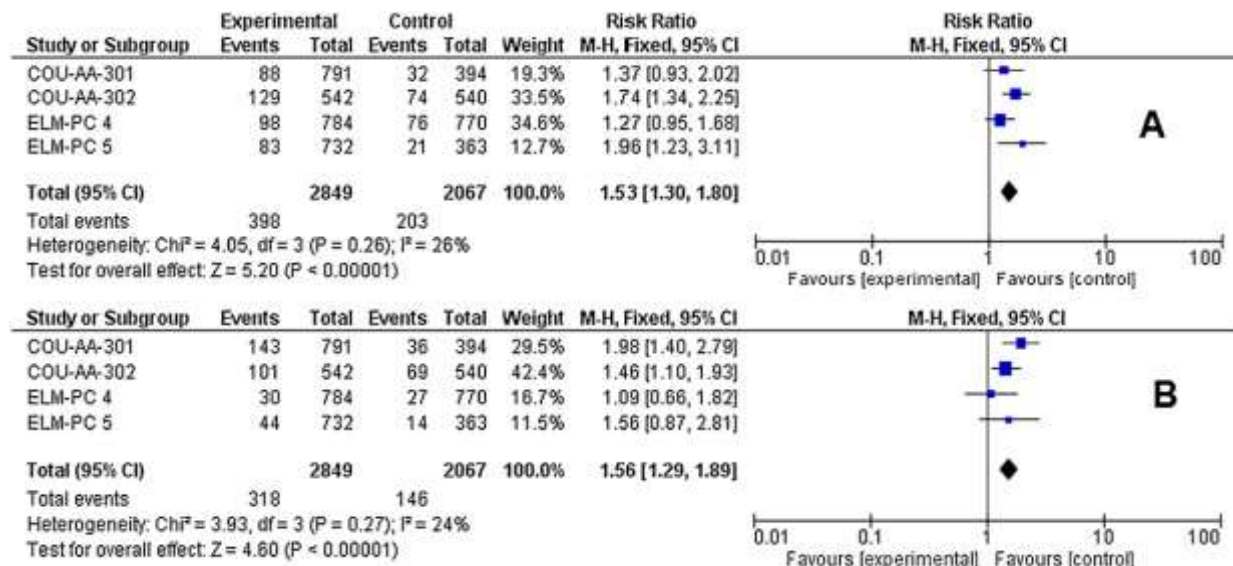
**Criterios de inclusión:** Participantes: humanos con cáncer de próstata resistente a castración, Intervención: inhibidores CYP-17 + prednisona, Comparación: un brazo de control (placebo + prednisona), Resultado: evaluación del riesgo relativo (RR) de eventos adversos relacionados con los inhibidores de CYP-17; se consideraron los resultados de todos los grados (grados 1-4) y de grado alto (grados 3-4) como los principales resultados. Estos eventos adversos incluyeron retención o edema, hipocalcemia, hipertensión, trastornos cardiacos y anomalías de la prueba hepática.

**Criterios de exclusión:** datos insuficientes para estimar los resultados, estudios en animales, el tamaño de cada brazo menor a 10, un solo brazo, estudios publicados antes del 2010.

En el meta-análisis se incluyó 4 estudios con 4 916 casos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

De estos estudios, dos fueron en post-quimioterapia y dos fueron en pre-quimioterapia. Dos involucraron abiraterona y los otros dos orteronel, para abiraterona se incluyó los estudios finales COU-AA-301 (Fizazi et al., 2014) y COU-AA-302 (Ryan et al., 2015). Todos los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego con prednisona para reducir los eventos adversos relacionados con la inhibición del CYP-17; la prednisona también se utilizó en el brazo control. Todos los estudios tuvieron puntuaciones Jadad de cinco, lo que confirma la buena calidad de los estudios incluidos en el análisis.

Se analizaron 4916 pacientes (2849 en el brazo experimental y 2067 en el brazo control). La incidencia de eventos adversos de grado 3-4 nunca fue en más del 10% de pacientes. Sin embargo en comparación con el placebo, el inhibidor del CYP-17 aumentó significativamente los eventos de hipertensión en todos los grados (RR=1.53; IC95% 1.3-1.8, p<0.00001), hipokalemia (RR=1.56; IC95% 1.29-1.89, p<0.00001), trastornos cardiacos (RR=1.47; IC95% 1.27-1.7, p<0.00001), anomalías en la función hepática (RR=1.93; IC95% 1.15-3.24; p=0.01). En cuanto a los eventos adversos de grado ≥ 3, el inhibidor del CYP-17 aumentó el riesgo de eventos de grado ≥ 3, hipocalcemia (RR=4.23; IC95% 1.28-13.99, p=0.02) y trastornos cardiacos (RR=1.55; IC95% 1.18-2.05, p=0.002). Según el análisis de subgrupos, se encontraron diferencias significativas entre la pre-quimioterapia y la post-quimioterapia para las anomalías de la prueba de la función hepática de todos los grados y para el grado >3.



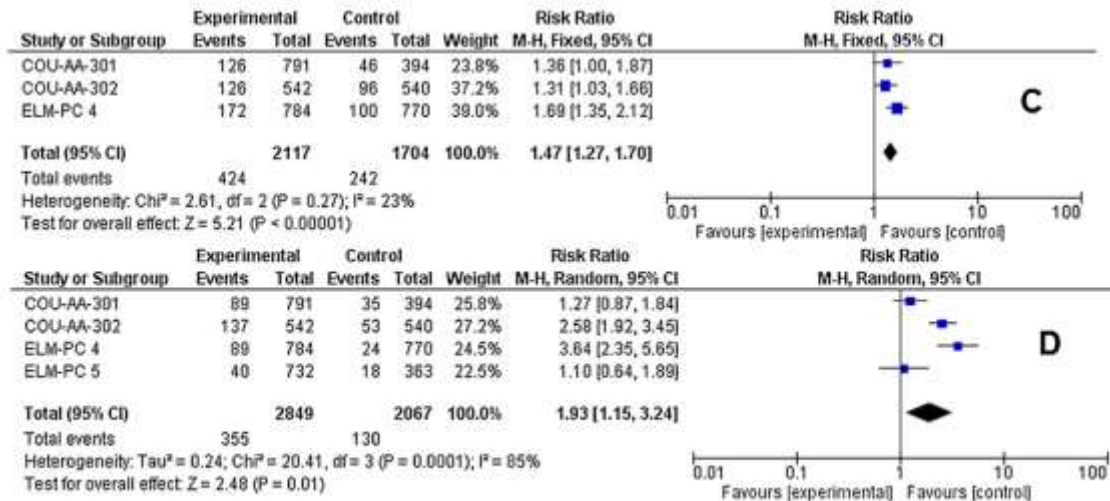


Fig. 2. Forest plots of risk ratio (RR) of CYP-17 inhibitor and prednisone versus placebo and prednisone for all grade: (A) hypertension (B) hypokalemia (C) cardiac disorders (D) liver function test abnormalities.

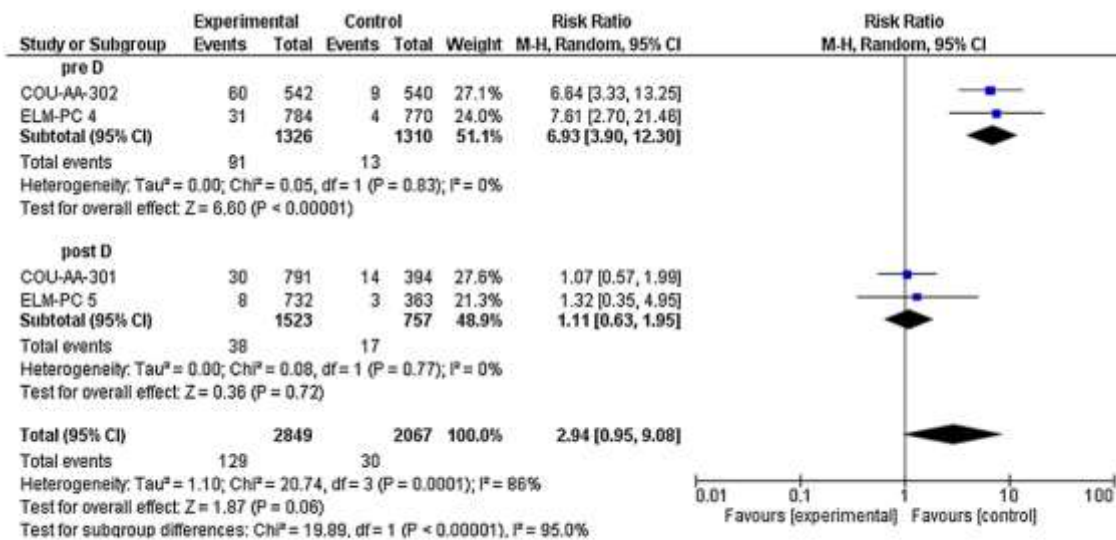
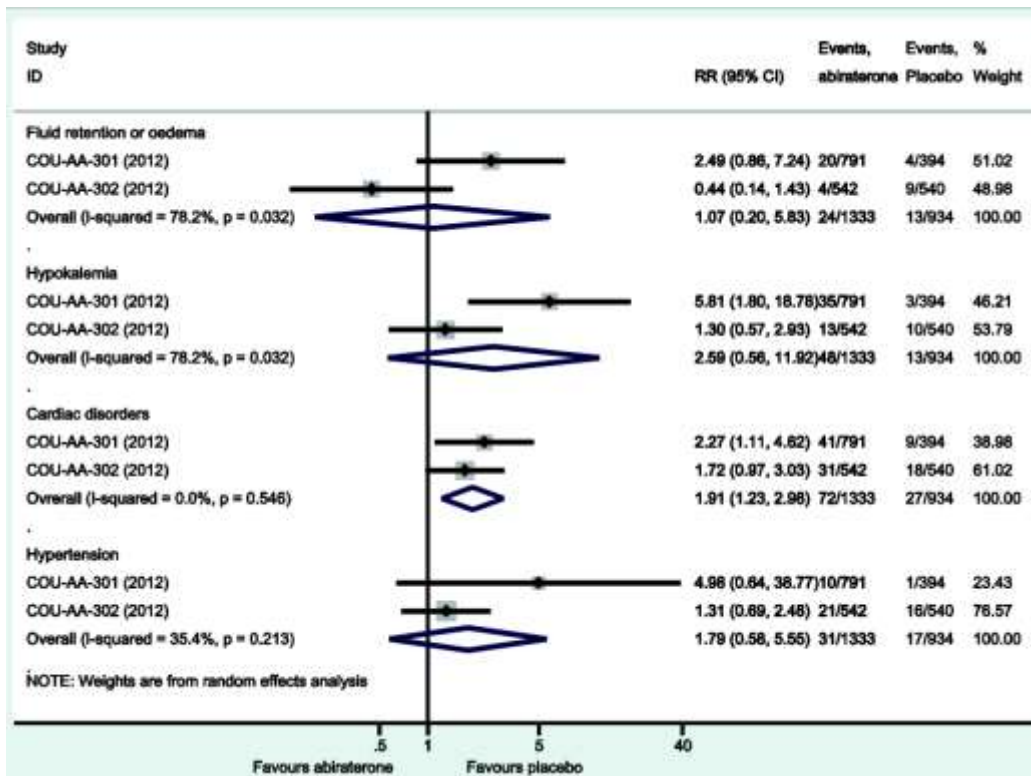
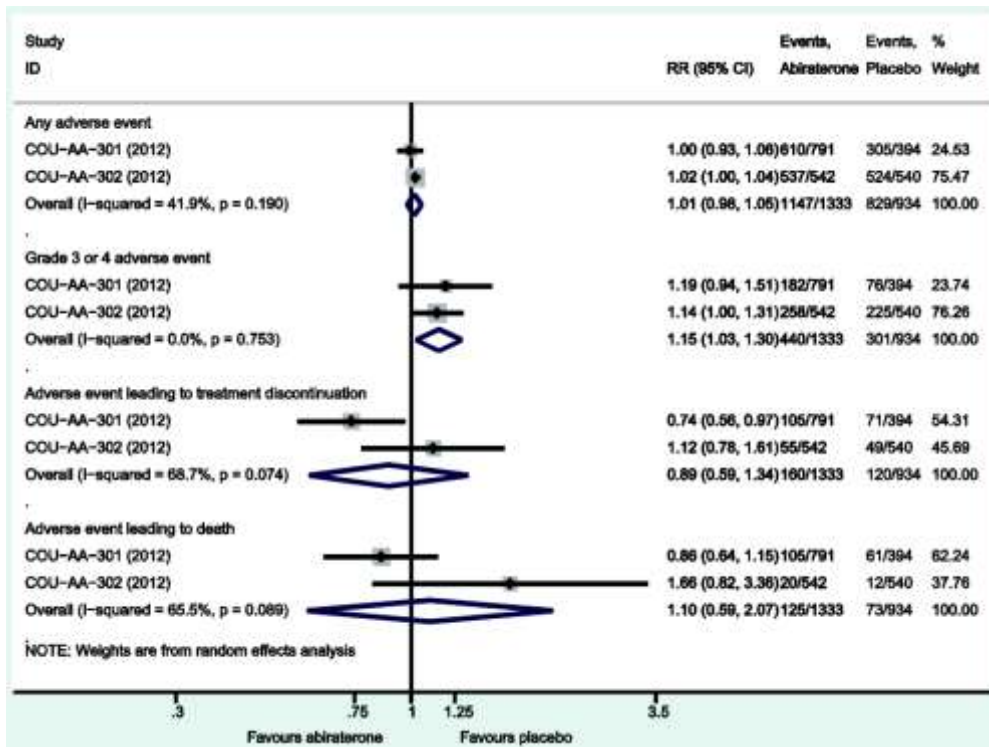


Fig. 5. Forest plots of risk ratio (RR) of CYP-17 inhibitor and prednisone versus placebo and prednisone for grade 3–4 liver function test abnormalities in pre-chemotherapy and post chemotherapy group.

### ZHOU Z (2015)<sup>37</sup>

En el meta-análisis realizado por Zhou Z et al, con el objetivo de evaluar la eficacia y toxicidad de abiraterona (abiraterona más prednisona versus placebo mas prednisona) para el cáncer de próstata metastásica resistente a castración, se reportaron datos de cualquier evento adverso, eventos adversos de grado 3 o 4, eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento y eventos adversos que condujeron a la muerte:

<sup>37</sup> Zhou Z., Liu S., Zhang T., Xia J., Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. 2014. Asian Pac J Cancer Prev 15: 1313–1320



### c. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS- ECAS

#### RYAN C (2013)<sup>38</sup>

En el ensayo clínico aleatorizado por Ryan C et al, los eventos adversos de grado 3 o 4 de tipo mineralocorticoide y las alteraciones en las pruebas de función hepática fueron más frecuentes con abiraterona-prednisona.

<sup>38</sup> Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; the COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Dec 10. [Epub ahead of print]



**Table 3. Adverse Events of Special Interest.\***

Adverse Event	Abiraterone–Prednisone (N=542)		Prednisone Alone (N=540)	
	Grade 1–4	Grade 3 or 4	Grade 1–4	Grade 3 or 4
Fluid retention or edema	150 (28)	4 (<1)	127 (24)	9 (2)
Hypokalemia	91 (17)	13 (2)	68 (13)	10 (2)
Hypertension	118 (22)	21 (4)	71 (13)	16 (3)
Cardiac disorder†	102 (19)	31 (6)	84 (16)	18 (3)
Atrial fibrillation	22 (4)	7 (1)	26 (5)	5 (<1)
ALT increased	63 (12)	29 (5)	27 (5)	4 (<1)
AST increased	58 (11)	16 (3)	26 (5)	5 (<1)

\* Adverse events of special interest were selected on the basis of the safety profile of phase 2 and phase 3 studies of abiraterone. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† Cardiac disorders included ischemic heart disease, myocardial infarction, supraventricular tachyarrhythmia, ventricular tachyarrhythmia, cardiac failure, and possible arrhythmia-related investigations, signs, and symptoms.

### BASH E (2013)<sup>39</sup>

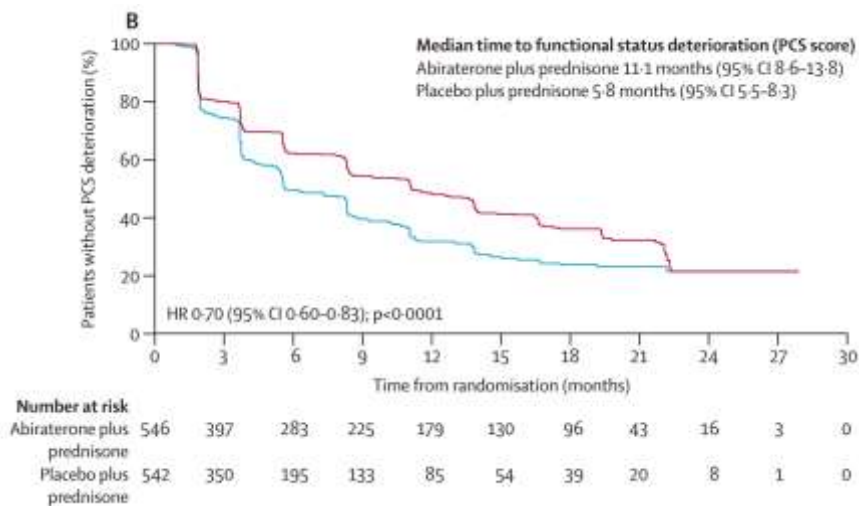
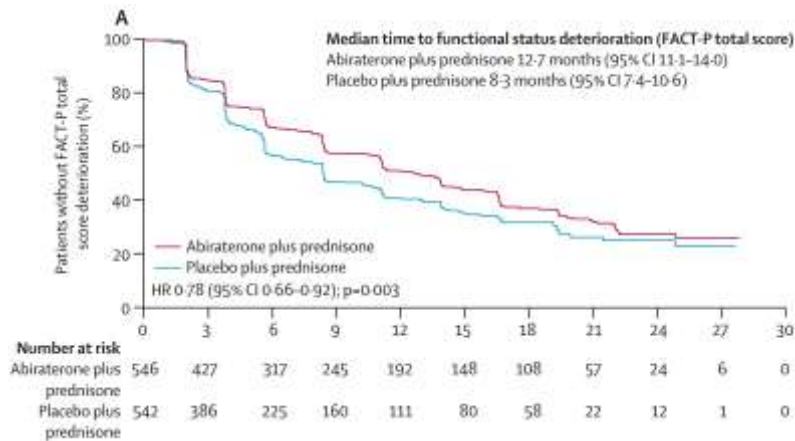
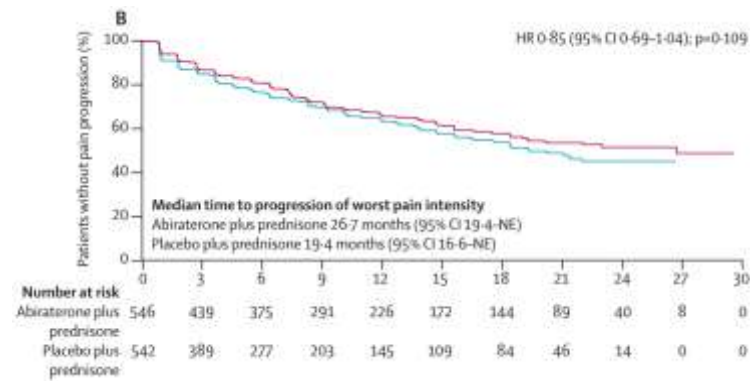
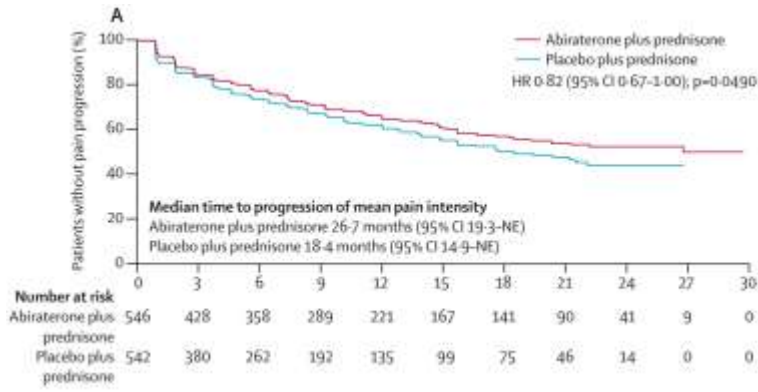
Bash et al, realizaron un análisis de datos del dolor del paciente y el estado funcional del mismo como parte del estudio de fase 3 COU-AA-302 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo publicado por Ryan CJ<sup>40</sup> en el que se evaluó el acetato de abiraterona más prednisona versus placebo más prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que no habían recibido previamente quimioterapia.

Los resultados del análisis del estudio señalaron:

- La mediana del tiempo hasta la progresión de la intensidad media del dolor fue mayor en los pacientes asignados a abiraterona más prednisona (26.7 meses [IC95% 19.3-no estimable]) que en los asignados a placebo más prednisona (18.4 meses [14.9-no estimable], HR 0.82 IC95% 0.67-1.00, p=0.0490).
- Mediana del tiempo hasta la progresión de la interferencia del dolor con las actividades diarias (10.3 meses [IC95% 9.3-13.0] vs 7.4 meses [6.4-8.6]; HR 0.79, IC95% 0.67-0.93; p=0.005).
- La mediana del tiempo hasta la progresión del peor dolor también fue mejor con abiraterona más prednisona (26.7 meses [IC del 95% 19.4-no estimable]) que con placebo más prednisona (19.4 meses [16.6-no estimable]), pero la diferencia no fue significativa (HR 0.85 IC 95% 0.69-1.04; p=0.109).
- La mediana del tiempo para el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud deterioro fue mayor en los pacientes asignados a abiraterona más prednisona que en los asignados al placebo más prednisona como se evalúa por la puntuación total de la evaluación funcional de la terapia del cáncer de próstata (FACT-P) (12.7 meses [IC95% 11.1-14.0] vs 8.3 meses [7.4-10.6]; HR 0.78 CI95% 0.66-0.92; p=0.003) y por el score en la sub-escala específica de cáncer de próstata (11.1 meses [8.6-13.8] vs 5.8 meses [5.5-8.3]; HR 0.70, IC95% 0.60-0.83; p<0.0001).

<sup>39</sup> Bash E et al; Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* vol14 2013

<sup>40</sup> Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; the COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Dec 10





#### d. VIGIACCES<sup>41</sup>

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 2006 hasta el 2017 se recuperaron 8841 registros que reportaron 15 050 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento abiraterona divididos de la siguiente forma:

	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	3302
2	Investigations	1747
3	Trastornos gastrointestinales	1054
4	Trastornos del sistema nervioso	925
5	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	847
6	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	806
7	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	729
8	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	672
9	Trastornos cardíacos	649
10	Infecciones e infestaciones	618
11	Respiratorios, torácicos y mediastínicos	593
12	Trastornos vasculares	546
13	Trastornos renales y urinarios	421
14	trastornos hepatobiliares	366
15	De la piel y del tejido subcutáneo	365
16	La sangre y del sistema linfático	328
17	Los trastornos psiquiátricos	292
18	Los procedimientos quirúrgicos y médicos	290
19	Trastornos oculares	117
20	trastornos endocrinos	91
21	problemas de los productos	78
22	aparato reproductor y de trastornos de mama	62
23	Trastornos del oído y del laberinto	51
24	circunstancias sociales	40
25	trastornos del sistema inmunitario	25
26	Congénita, familiar y trastornos genéticos	21
27	Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	15

#### e. EUDROVIGILANCIA<sup>42</sup>

En la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta mayo del 2017 se reportaron 4 743 casos de sospecha de reacciones adversas para abiraterona, divididos de la siguiente forma:

<sup>41</sup> WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: JUNIO 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

<sup>42</sup> Abiraterona. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponible en: [http://www.adrreports.eu/es/search\\_subst.html#](http://www.adrreports.eu/es/search_subst.html#)



**IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO**

**a. CONSUMOS**

**MINSA<sup>43</sup>**

La DIGEMID del Informe de Consumo Integrado del Sistema Integrado de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico Quirúrgicos (ICI-SISMED) indica que los consumos de Acetato de abiraterona 250mg tab reportados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud desde mayo 2016 a abril 2017 (12 meses) fueron de la siguiente manera:

ESTABLECIMIENTO DE SALUD	may-16	jun-16	jul-16	ago-16	sep-16	oct-16	nov-16	dic-16	ene-17	feb-17	Mar-17	Abr-17	TOTAL
HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE	0	120	0	120	0	120	0	0	0	0	0	0	<b>360</b>
INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS-AREQUIPA	0	240	360	480	120	240	240	0	240	240	120	120	<b>2400</b>
HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN-CALLAO	0	0	0	0	600	0	0	0	0	0	0	0	<b>600</b>

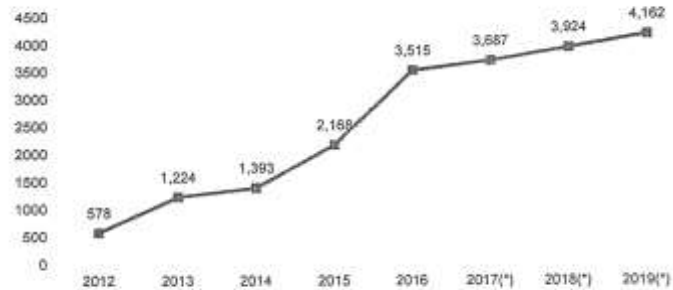
**b. COSTOS**

- Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) realizo un análisis de impacto presupuestal del esquema de acetato de abiraterona más prednisona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no han recibido tratamiento de quimioterapia o recibieron tratamiento de quimioterapia con docetaxel. El cálculo de la población objetivo, parte de conocer el número de casos que fueron atendidos con el financiamiento del FISSAL a partir del año 2012 y se realizó estimaciones para el horizonte temporal del análisis.

<sup>43</sup> MINSA-DIGEMID. Disponibilidad de Medicamentos por Establecimientos de Salud - mes de Abril 2017. Información enviada por DISA/DIRESA/GERESA, Prestadores de Salud de RENAES y Medicamentos del aplicativo WEB de Catalogación. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=783>



Gráfico: Número de casos con cáncer de próstata por año y estimación de casos 2017 - 2019



Fuente: Sistema de Información FISSAL al 01/12/2016

(\*) Corresponde a estimaciones según población total y tasa de casos de cáncer de próstata calculada para el año 2016 (43.42/100000 varones afiliados).

Los esquemas de tratamiento de quimioterapia de primera línea con docetaxel para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración son:

Cuadro: Medicamentos incluidos en el esquema de primera línea con Docetaxel

Medicamento	Vía de administración	Duración del tratamiento
Filgrastim	Endovenoso	6 ciclos
Docetaxel	Endovenoso	6 ciclos
Ranitidina	Endovenoso	6 ciclos
Dexametasona	Endovenoso	6 ciclos
Ondansetron Clorhidrato	Endovenoso	6 ciclos
Ranitidina	Oral	1 año
Metoclopramida	Oral	1 año
Ondansetron Clorhidrato	Oral	1 año
Prednisona	Oral	1 año

Fuente: Consultoría: "Diseño de paquetes de prestaciones oncológicas para la unidad funcional de cobertura y siniestros del FISSAL".

Cuadro: Medicamentos incluidos en el esquema de hormonoterapia

Medicamento	Vía de administración	Indicación del tratamiento
Acetato de Triptorelina	Subcutáneo	cada 3 meses
Bicalutamida	Oral	150 mg día
Dietilestilbestrol	Oral	1 mg día
Ketoconazol	Oral	200 mg C/8h

Fuente: Consultoría: "Diseño de paquetes de prestaciones oncológicas para la unidad funcional de cobertura y siniestros del FISSAL".

Cuadro: Medicamentos incluidos en el esquema de la tecnología nueva

Medicamento	Vía de administración	Indicación del tratamiento
Acetato de Abiraterona	Oral	4 TAB/día x 6 meses
Prednisona	Oral	2 TAB/día x 6 meses

Fuente: Consultoría: "Diseño de paquetes de prestaciones oncológicas para la unidad funcional de cobertura y siniestros del FISSAL".

Según los tratamientos descritos se realizó la estimación de costos, de esta estimación la quimioterapia con docetaxel tendría un costo anual promedio de S/ 1627.44 por paciente al año:



**Cuadro: Esquema de quimioterapia con Docetaxel**

Descripción	Cantidad	Costo Total
Jeringa descartable 3 ml con aguja 21 g X 1 1/2"	30	4.80
Llave de triple vía con extensión X 50 cm	6	8.58
Equipo de venoclisis	12	10.20
Apósito transparente adhesivo 6 cm x 7 cm	36	54.00
Filgrastim 300 ug/1.2 ml INY 1.2 ml	30	714.00
Docetaxel 80 mg INY	6	300.00
Docetaxel 20 mg/0.5 ml INY 0.5 ml	12	327.06
Ranitidina 25 mg/ml INY 2 ml	36	10.80
Dexametasona Fosfato 4 mg/2 ml INY 2 ml	30	7.20
Ranitidina 150 mg TAB	120	8.40
Ondansetron Clorhidrato 2 mg/ml INY 4 ml	24	12.00
Metoclopramida 10 mg TAB	72	4.32
Ondansetron Clorhidrato 8 mg TAB	72	7.20
Sodio Cloruro 900 mg/100 ml INY 100 ml	36	69.48
Sodio Cloruro 900 mg/100 ml INY 250 ml	18	23.40
Sodio Cloruro 900 mg/100 ml INY 1 L	24	55.20
Prednisona 5 mg TAB	360	10.80
<b>TOTAL</b>		<b>1,627.44</b>

Fuente: DIF – FISSAL. Para el cálculo de costos se utilizó la media de los precios de operación reportados por las IPRESS a la DIGEMID y el tarifario SIS vigente aprobado por la RJ 011-2016

Para el esquema de hormonoterapia se calculó un costo promedio de S/ 8 928.41 por paciente al año.

**Cuadro: Esquema de hormonoterapia**

Descripción	Cantidad	Costo Total
Consulta Cirugía Urología	4	42.22
Inyección intramuscular	4	9.30
Acetato de Triptorelina 11.25 mg INY (c/3 meses)	4	6,300.00
Bicalutamida (150 mg x día)	365	1,460.00
Dietilestilbestrol 1mg	365	985.50
Ketoconazol (200mg c/8h)	1095	131.40
<b>TOTAL</b>		<b>8,928.41</b>

Fuente: DIF – FISSAL. Para el cálculo de costos se utilizó la media de los precios de operación reportados por las IPRESS a la DIGEMID y el tarifario SIS vigente aprobado por la RJ 011-2016

El esquema con acetato de abiraterona se calculó un costo promedio de S/ 89 028.05 por paciente por 06 meses de tratamiento.

**Cuadro: Esquema de Acetato de Abiraterona**

Descripción	Cantidad	Costo Total
Perfil de donante de sangre	4	66.56
Transfusión de sangre o componentes sanguíneos	4	235.17
Acetato de Abiraterona	720	88,715.52
Prednisona	360	10.80
<b>TOTAL</b>		<b>89,028.05</b>

Fuente: DIF – FISSAL. Para el cálculo de costos se utilizó la media de los precios de operación reportados por las IPRESS a la DIGEMID y el tarifario SIS vigente aprobado por la RJ 011-2016

**Cuadro: Estimaciones de población y costos para evaluación de impacto presupuestal**

Año de análisis	2017	2018	2019
<b>Población Objetivo</b>			
- Población con CPMRC sin quimioterapia previa	35	43	52
- Población con CPMRC con tratamiento de primera línea con Docetaxel	20	25	31
<b>Costo Total del tratamiento actual por persona al año</b>	10,555.85	10,555.85	10,555.85
<b>Costo Total del tratamiento nuevo por persona al año</b>			
- Esquema de Acetato de Abiraterona (6 meses)	89,028.05	89,028.05	89,028.05

El modelo utilizado incluye los costos de la tecnología actual y nueva; no se incluyen los costos de reacciones adversas en ambas tecnologías, ni los costos de tratamiento por complicaciones producidas por las tecnologías. Además el modelo asume el uso de acetato de abiraterona por un periodo de 06 meses, sin embargo, la utilización del mismo se puede prolongar según la decisión clínica del médico tratante.

Los resultados del análisis del impacto presupuestal de la inclusión del esquema con acetato de abiraterona en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración es aproximadamente 4.3 millones de soles para el año 2017, considerando los parámetros incluidos en el diseño del modelo. Asimismo el impacto presupuestal para los años 2018 y 2019 es de 5.3 millones de soles y 6.5 millones de soles respectivamente.

**Cuadro: Resultados del Impacto Presupuestal en 6 meses.**

Tecnologías	2017	2018	2019
Escenario actual (quimioterapia + hormonoterapia)	580 571.75	717 797.80	876 135.55
Escenario nuevo	4 896 542.75	6 053 907.40	7 389 328.15
<b>Impacto Presupuestal</b>	<b>4 315 971.00</b>	<b>5 336 109.60</b>	<b>6 513 192.60</b>

- Estimación de casos:

Para la estimación de casos se utilizó la Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad de cáncer de próstata en el Perú<sup>44</sup> y proyección de población INEI – 2018<sup>45</sup>, siendo 9777 casos anuales estimados para el país para el año 2018.

Teniendo en cuenta el estadio clínico al diagnóstico<sup>46</sup> y afiliación al Seguro Integral de Salud<sup>47</sup> (SIS) a junio del 2017, se obtendría 2826 casos al año.

	Medicamento	
	Abiraterona + prednisona	Prednisona
<b>Presentación</b>	250mg tab / 5mg tab	5mg tab
<b>Precio unidad (S/)</b>	87.02 <sup>48</sup> / 0.045 <sup>49</sup>	0.045
<b>Posología</b>	1gr/día + 5mg/día	5mg/día
<b>Costo Diario (S/)</b>	348.13	0.045
<b>Costo Mes (S/)</b>	10 443.90	1.35
<b>Costo Anual por paciente (S/)</b>	125 326.80	16.20
<b>Costo Anual por casos estimados (S/)</b>	<b>S/ 354 173 536.8</b>	<b>S/ 45 781.20</b>

<sup>44</sup> Informe de GLOBOCAN – 2012. Organización Mundial de la Salud (OMS)

<sup>45</sup> Perú: Estimaciones y Proyecciones de población, 1950 – 2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)

<sup>46</sup> Información de Cáncer por estadio clínico. FISSAL. Enero – 2016

<sup>47</sup> Reporte de Afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS). Junio 2017

<sup>48</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 17/01/2017. [Internet]. [Fecha de consulta: junio 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>49</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 27/12/2016. [Internet]. [Fecha de consulta: junio 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



## X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

#### FDA<sup>50</sup>

Food and Drug Administration (FDA): (Aprobado: abril 2011)

Está indicado en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

#### EMA<sup>51</sup>

European Medicines Agency (EMA): (Aprobado: septiembre 2011)

Está indicado con prednisona o prednisolona para:

- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

### b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

#### Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)<sup>52</sup>

En la 20° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, no se encuentra incluido el medicamento abiraterona 250 mg tableta.

### c. PNUME

En el **Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)**<sup>53</sup> no se encuentra incluido el medicamento abiraterona 250mg tableta.

## XI. CONCLUSIÓN

En la revisión de la literatura científica el medicamento abiraterona 250mg tableta para su uso en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa, se ha encontrado que tiene un escaso margen de ganancia de sobrevida global, y por su costo que puede afectar la sostenibilidad financiera del sistema público de salud, el equipo técnico acuerda no incluir al medicamento abiraterona 250 mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para su uso en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa. Se recomienda que estas necesidades sean evaluadas en el marco de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA y su modificatoria.

<sup>50</sup> Food and Drug Administration (FDA). ZYTIGA® (Acetato e abiraterona) [En línea]. [Fecha de consulta: junio 2017]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>51</sup> European Medicines Agency (EMA). ZYTIGA® (Acetato de abiraterona) [En línea]. [Fecha de consulta: junio 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

<sup>52</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017 [Accessed Junio 2017]; Available: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th\\_EML2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1)

<sup>53</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso: Marzo 2017